

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

---

## SUR LA DESTRUCTION DES MICROBES

### DANS LES ORGANISMES FÉBRICITANTS,

PAR M. N. GAMALÉIA.

---

Toute fièvre intense et prolongée est le plus souvent liée à la présence des microbes pathogènes dans l'organisme malade. Cette coexistence de la fièvre avec les microbes peut être diversement expliquée.

On peut penser d'abord que la fièvre traduit une augmentation de la métamorphose régressive des tissus et résulte directement de l'action fermentative des bactéries. Les bactéries dédoublent, comme on sait, très énergiquement les substances organiques, et la désassimilation fébrile pourrait être produite par ce dédoublement.

Cette idée cependant n'est pas confirmée par l'examen attentif des faits. Les observateurs ont été souvent étonnés en constatant que dans diverses maladies infectieuses (entre autres dans la mieux étudiée, le charbon), le développement des bactéries dans le corps n'est pas en rapport apparent avec la gravité de l'affection pendant la vie, tandis qu'on retrouve les microbes en quantités énormes sur le cadavre.

Les recherches systématiques que j'ai faites dans cette direction, sur la fièvre vaccinale charbonneuse chez les moutons,

m'ont montré que souvent, dans ces cas, on ne trouve pas une seule bactérie vivante, ni dans le sang, ni dans les organes intérieurs des animaux sacrifiés pendant la fièvre, qui peut pourtant s'élever jusqu'à 41° et au delà.

D'un autre côté la fièvre peut être provoquée aussi par les bactéries mortes. Je citerai les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE I. — 4 novembre 1887, 9 h. m. Un lapin est inoculé dans la veine de l'oreille par 4<sup>cc</sup> d'une émulsion de culture du bacille de la morve sur la gélose de Roux, tué par la chaleur de 120° pendant 20 minutes.

A 10 h., on répète cette injection.

A 9 h. m. avant l'inoculation.	T = 39°8
A 10 h. . . . .	40°2
A 6 h. s. . . . .	40°5
A 5 h. m. le 5 novembre . . .	40°9
A 9 h. . . . .	40°3

EXPÉRIENCE II. — 13 février 1888, 9 h. Un lapin est inoculé dans la veine de l'oreille par 2<sup>cc</sup> d'une émulsion stérilisée de la culture de *bacillus prodigiosus* sur la gélose.

A 9 h. m. avant l'inoculation.	T = 39°
A 10 h. . . . .	40°9
A 12 h. . . . .	41°6
A 1 h. s. . . . .	41°
A 3 h. . . . .	40°
A 6 h. . . . .	41°
A 7 h. . . . .	40°9

EXPÉRIENCE III. — 4<sup>er</sup> mars, 8 h. m. Un lapin est inoculé par 1<sup>cc</sup>,5 d'une émulsion stérilisée de *b. prodigiosus*.

8 h. m. avant l'inoculation.	T = 40°
8 h. 1/2. . . . .	41°5
9 h. . . . .	41°7
10 h. . . . .	41°9
10 h. 1/2. . . . .	42°
11 h. 1/2. . . . .	41°7

On voit ainsi que les bactéries mortes peuvent amener une fièvre intense, quoiqu'elles soient, comme de raison, inaptes à toute action fermentative.

On ne peut pas attribuer non plus le rôle pyrogène aux diastases ou enzymes produits pendant leur vie par les bactéries qui ont été injectées mortes : ces diastases sont détruites par la température de 120° supportée par les cultures avant leur injection.



Enfin, il faut aussi mettre hors de cause les produits de l'activité vitale des microbes, tels par exemple que les ptomaïnes qu'ils sont certainement capables de sécréter, et dont la nature variable est sûrement en relation avec la virulence spécifique des bactéries, mais qui, nous allons le voir, n'ont rien à faire dans la production de la fièvre. On peut, en effet, établir d'abord comme un principe général qu'une augmentation dans la virulence des bactéries diminue à la fois le degré et la durée de la fièvre qu'elles provoquent. Pour le charbon et la pneumonie, on peut le démontrer par des expériences directes.

#### I. — INDÉPENDANCE DE LA FIÈVRE ET DES PRODUITS DE SÉCRÉTION DES MICROBES.

Une infection des lapins par les bactéries du charbon amène déjà en quelques heures un accroissement de la température jusqu'à 41° et 41°,5, qui persiste environ 24 heures et tombe rapidement au-dessous de l'état normal. L'abaissement de la température s'accompagne d'un affaiblissement musculaire et d'un état somnolent menant immédiatement à la mort.

Une inoculation des lapins par des bactéries plus atténuées prolonge au contraire considérablement la durée de la fièvre.

EXPÉRIENCE IV. — Ainsi le 10 décembre, on fait à un lapin une injection sous-cutanée d'une culture affaiblie de charbon (2° vaccin). Le lendemain matin, il présente une température de 41°, et cet état fébrile persiste trois jours, jusqu'au 14 décembre. Le soir, le lapin succombe au charbon avec une rate considérablement hypérémieée.

EXPÉRIENCE V. — Le 10 décembre, une émulsion de sang pris dans le cœur d'un lapin charbonneux est injectée (0,2<sup>cc</sup>) dans le sang d'un lapin à 10 h. du matin. A 5 h. s. T = 39°8. Il a la fièvre durant la nuit. A 10 h. m. le 11, la température est encore 40°5. Il meurt à 3 heures.

Infecte-t-on au contraire non par le sang charbonneux, mais par une émulsion faite avec l'œdème inflammatoire qui s'est formé à l'endroit de l'inoculation chez l'animal mort de charbon, œdème où les bactéries, en pleine évolution, doivent, suivant toute apparence, produire de grandes quantités de leurs ptomaïnes, la fièvre n'apparaît plus du tout. Ainsi :

EXPÉRIENCE VI. — Le 11 novembre, à 9 h. 30' m., un lapin est inoculé dans le sang par une émulsion de l'œdème d'un lapin charbonneux.

9 h. 30' m. . . . .	T = 39°6
10 h. 30' . . . . .	39°9
12 h. . . . .	39°8
1 h. apr. m. . . . .	38°5
2 h. . . . .	38°2

Paralysie. On sacrifie l'animal. A l'autopsie, rate anémique et non agrandie. Grand nombre de bactéries dans le sang et dans les organes intérieurs.

EXPÉRIENCE VII. — Le même jour, à 10 h. du matin, on a inoculé un autre lapin, avec la même émulsion.

10 h. 30' m. avant l'inoculation. . . . .	T = 38°9
12 h. . . . .	39°4
1 h. . . . .	38°2
2 h. . . . .	35°6

Paralysie. Vers 3 h. l'animal meurt et, à l'autopsie, on constate les mêmes faits que chez le lapin précédent.

Donc, les bactéries très virulentes qui donnent la mort dans un délai de 5 à 8 heures, ne provoquent plus la fièvre.

La pneumonie présente les mêmes phénomènes. Tandis que les bactéries pneumoniques de virulence moyenne amènent chez le lapin, comme l'ont déjà montré *M. Pasteur* et ensuite *M. Frænkel*, une température montant jusqu'à 42°5 et ne tombant que deux heures avant la mort, les mêmes bactéries, accrues de virulence grâce au passage par les lapins, tuent avec une fièvre peu intense. Les expériences suivantes parlent dans le même sens.

EXPÉRIENCE VIII. — Le 19 mars 1888, un lapin partiellement vacciné est inoculé sous la peau par 4/10 de cent. cube du sang virulent, pris dans le cœur d'un lapin mort de pneumonie infectieuse.

8 mars . . . . .	T = 41°2
9 . . . . .	42°
10. . . . .	41°5
11. . . . .	41°7

L'animal succomba le 12.



Des microbes plus virulents donnent la mort beaucoup plus vite et avec une fièvre moins intense. Ainsi :

EXPÉRIENCE IX. — Le 24 janvier, 9 h. m. Inoculé un lapin de 14<sup>e</sup> passage.

Température avant l'inoculation.	T = 39°2
10 h. . . . .	39°4
12 h. . . . .	40°6
2 h. . . . .	41°4
4 h. . . . .	39°5

A 5 h. 30' le lapin succombe. Rate anémiée, non grossie.

EXPÉRIENCE X. — Le 14 février, à 8 h. 30' m., est inoculé un lapin de 40<sup>e</sup> passage.

Avant l'inoculation	T = 39°5
10 h. 30' m. . . .	39°8
12 h. 30' . . . .	40°9
2 h. 30' . . . .	40°9
4 h. 30' . . . .	38°8
5 h. 30', l'animal périt.	

EXPÉRIENCE XI. — Le 15 février, à 9 h. du matin, on inocule dans le sang un lapin de 42<sup>e</sup> passage.

A 9 h. . .	T = 39°4
A 11 h. . .	40°2
A 1 h. . .	40°8

Ensuite la température commença à tomber, et à 2 h. 30' de l'après-midi l'animal périt.

C'est ainsi que, lorsque les bactéries pneumoniques tuent les lapins dans un délai de plusieurs jours après l'inoculation, elles donnent une fièvre montant à 42°5, et sur le cadavre on retrouve la rate cramoisie, hypertrophiée. Lorsque ces mêmes bactéries tuent dans un intervalle de 7 heures et demie, la température ne monte que jusqu'à 41°4 et 40°9. Quand la mort vient au bout de 5 heures et demie, la température ne dépasse pas 40°8. Dans les derniers cas, la rate ne présente ni hyperémie ni hypertrophie.

Il résulte de ces expériences qu'avec l'accroissement de la virulence des bactéries disparaissent, et la fièvre, et aussi son phénomène satellite, l'hypertrophie et l'hyperémie de la rate.

Ceci peut être considéré comme établi au moins pour deux maladies : le charbon et la pneumonie.

Mais, pourrait-on objecter, les mêmes ptomaines, qui, accumulées en grande quantité, produisent la paralysie et le coma, ne provoqueraient en quantités moindres que la fièvre.

Les expériences directes de *Hoffa*<sup>1</sup> qui a isolé à l'état de pureté un alcaloïde des bactéries charbonneuses, démontrent pourtant que cet alcaloïde, même à des doses non mortelles, provoque, non pas la fièvre, mais tout à fait comme dans les cas précédents, un état somnolent et le coma succédant à une élévation minime de la température. Ainsi donc les expériences directes nous démontrent que ni l'action fermentative des bactéries, ni les ptomaines qu'elles produisent, n'expliquent l'apparition de la fièvre.

Donc, si la fièvre ne dépend pas directement des bactéries, elle ne peut apparaître que comme une réaction de l'organisme contre leur présence. En quoi consiste donc ce rôle actif de l'organisme?

## II. — MODE DE RÉACTION DE L'ORGANISME FÉBRICITANT.

La réponse à cette question nous est donnée par l'examen direct des organes des animaux fébricitants.

Il est facile de s'assurer tout d'abord que, dans le charbon, les animaux mis à mort pendant que leur température est élevée, présentent une hyperémie des organes intérieurs, c'est-à-dire des reins, du foie, de la moelle des os et de la rate. Celle-ci peut subir un accroissement énorme de volume, et changer sa couleur rose en cramoisi foncé, quand elle est hyperémiée. Que cette hyperémie des organes internes soit due à des phénomènes de réaction, et ne soit pas provoquée par les influences chimiques ou mécaniques des bactéries, c'est ce que prouvent les expériences précitées, dans lesquelles, quand la virulence des bactéries devient plus grande, on voit disparaître non seulement la fièvre, mais aussi le gonflement de la rate.

Il est à remarquer que ce gonflement réactionnel de la rate qui accompagne la fièvre n'est pas une propriété exclusive du

<sup>1</sup> 4. Die Natur des Milzbrandgiftes, 1886.



charbon virulent chez le lapin : on peut l'observer en inoculant le virus fort aux autres animaux sujets au charbon, ainsi qu'aux animaux réfractaires; je l'ai trouvé aussi expérimentalement avec les vaccins charbonneux. Enfin, il s'observe aussi pendant l'acmé de la fièvre dans d'autres infections mortelles, telles que la pneumonie, la tuberculose, le rouget; il est accompagné d'un accroissement de température dans les cas d'infection avec des bactéries inoffensives, par exemple avec les *bac. subtilis*, *megaterium* et *prodigiosus*, de même que dans les cas d'infections avec des cultures stérilisées de *bac. mallei*, *tuberculosis* et *prodigiosus*. Elle se manifeste aussi pendant l'accroissement de température qui suit chez les lapins l'injection dans les veines de sang de pigeon et de lait stérilisé.

Non seulement ce gonflement et cette hyperémie de la rate accompagnent l'élévation de la température, mais même ils la précèdent.

Ainsi le premier vaccin charbonneux provoque, quand on en injecte 50 c. c. dans le sang du lapin, une élévation de température qui a lieu après 6 à 7 heures. Ainsi :

EXPÉRIENCE XII. — Le 6 novembre, à 10 h. m., le premier vaccin a été inoculé à deux lapins.

A midi la température est	39°	et	39°3
A 2 h. . . . .	44°2		40°5
A 4 h. . . . .	44°5		44°5
A 5 h. . . . .	39°3		39°7

Tandis que l'hyperémie de la rate survient déjà après deux heures, comme dans le cas suivant.

EXPÉRIENCE XIII. — 12 décembre. Premier vaccin inoculé à un lapin à la température 38°9. Deux heures plus tard, elle monta à 39°5. On sacrifie l'animal. Rate agrandie, cramoisie; hyperémie de la couche corticale du rein.

La signification de ces changements dans la distribution du sang est fournie par l'examen microscopique des organes pris à l'acmé de la fièvre. On reconnaît alors que pendant la fièvre a lieu une lutte active avec les bactéries, lutte dont il est facile de suivre toutes les phases avec le *Bac. anthracis* que sa grandeur rend très commode pour cette étude.

La bactéridie charbonneuse subit dans les organes intérieurs,

et principalement dans la moelle des os et dans la rate gonflée des animaux fébricitants, des changements morphologiques considérables, qui se font dans les deux directions que voici :

Premièrement, il se produit un gonflement et une segmentation des bactéries en petits articles courts qui s'arrondissent en prenant la forme de coccus, pâlisent, et refusent ensuite de se colorer par les couleurs alcalines d'aniline. Parfois la segmentation va encore plus loin, et à la place des petits segments il ne reste que de minces fragments, sous forme de tronçons prismatiques conservant parfois leur groupement de bacilles. Dans les coupes, on ne réussit presque jamais à donner à ces fragments la coloration typique bactérienne, de sorte qu'ils ont l'aspect et la forme des grains de pigment. Ce phénomène de désorganisation des bactéries correspond complètement à la digestion intracellulaire indiquée par M. E. Metchnikoff et confirmée depuis par d'autres auteurs (*Pavloffsky, Hesse*).

La seconde forme de l'influence de la rate fébrile sur les bactéries est la suivante. Les bactéries conservent leur aspect de baguettes à bouts nettement tranchés, elles se rétrécissent cependant en dimensions, s'amincissent, se raccourcissent de sorte que leur grandeur peut se réduire notablement. J'ai nommé *atténuation* cette transformation des bactéries, puisqu'elle est parfaitement analogue à la formation des vaccins du charbon, qui sont plus minces que les formes virulentes et qui s'obtiennent par un développement des bactéries dans des conditions chimiques défavorables. Dans ces deux cas de défiguration bactérienne, on remarque quelquefois, autour des bactéries déformées, de grands sacs les enveloppant comme le fourreau d'un sabre. J'ai réussi à reproduire ces formes en soumettant les bactéries à l'influence du suc gastrique naturel ou artificiel <sup>1</sup>.

Ainsi nous voyons que dans la période fébrile, dès le début du mal, il se fait dans les organes intérieurs et principalement dans la rate hyperémie, une déformation et une atténuation des bactéries. Je veux citer à ce sujet quelques expériences.

EXPÉRIENCE XIV. — Le 6 novembre, à 9 h. m., une culture de charbon a été injectée, en vol. de 4<sup>cc</sup>, à trois lapins. Chez le premier d'entre eux,

1. J'ai reproduit aussi toutes les formes décrites au moyen d'une substance formée par l'organisme vacciné contre le charbon. Je reviendrai prochainement sur ce fait.



la température ordinaire de 39°7 monte 5 heures plus tard jusqu'à 40°4. L'animal est sacrifié; la rate est hyperémiée et grossie; une investigation microscopique révèle un grand nombre de formes digérées ou atténuées. Les bacilles intacts ne se retrouvent que dans les reins.

EXPÉRIENCE XV. — Un autre lapin présente le lendemain matin, 26 heures après l'inoculation, une température de 40°2. Il est tué; les organes intérieurs et surtout la rate sont hyperémiés. Dans la rate, on retrouve toutes les formes possibles de désorganisation et d'atténuation des bactéries charbonneuses. Ces mêmes formes se retrouvent aussi dans les autres organes intérieurs, de même que dans les muscles, l'œdème sous-cutané, les intestins, etc.

EXPÉRIENCE XVI. — Le 10 décembre, à 9 h. m., on injecte du sang d'un lapin mort du charbon, dans la circulation générale de deux lapins. Un lapin noir reçoit 8<sup>cc</sup>; un lapin blanc 4<sup>cc</sup>.

A 4 h. la température du lapin noir est de 40°3; du blanc : 39°9.

A 4 h. la température du lapin noir est de 41°2; du blanc : 39°8.

Le noir est tué à 4 h. On lui trouve la rate très agrandie et cramoisie, le foie et les reins hyperémiés.

Une investigation microscopique révèle, dans la rate, les formes les plus diverses atténuées ou détruites; on les trouve aussi dans le foie, les poumons, les reins et l'urine.

Une culture du sang et du foie donna, en même temps que des colonies de bactéries très virulentes, d'autres colonies des formes atténuées (minces baguettes à bouts arrondis) qui se reproduisirent avec les mêmes caractères dans des cultures ultérieures.

Le second des lapins inoculés le 10 décembre fébricitait le lendemain, et succomba vers le soir au charbon.

Mais je ne veux pas énumérer en détail toutes mes expériences: je me contente d'indiquer à grands traits leurs résultats communs.

Cette destruction des bactéries charbonneuses s'observe pendant la fièvre, non seulement après l'infection des lapins par le sang, mais encore après l'inoculation sous-cutanée. Elle a lieu aussi dans les cas d'infection des moutons par le charbon. Et puisqu'on l'observe chez des animaux excessivement susceptibles comme lapins et moutons, elle doit d'autant plus se manifester chez des animaux plus résistants.

En effet, j'ai trouvé les deux genres de déformation des bacilles aussi bien chez les animaux peu susceptibles au charbon, comme le pigeon et le rat blanc, que chez les réfractaires, comme le chien, la poule et le lapin (au moins, pour ce dernier

animal, avec le premier vaccin, vis-à-vis duquel le lapin peut être considéré comme un animal réfractaire).

Il faut ajouter que cette destruction des bactéries n'est nullement bornée à la rate. Je l'ai aussi observée sous la peau à l'endroit de l'inoculation, ainsi que dans les glandes lymphatiques et la moelle. Je citerai seulement l'exemple suivant :

EXPÉRIENCE XVII. — Le 26 février, à 6 h. s., un lapin est inoculé avec une émulsion du sang du cœur d'un lapin mort du charbon. Vers 8 h. du matin, le lendemain, le lapin était mort. Dans la moelle du fémur prise peu de temps après sa mort, on trouve avec des bactéries saines, intactes, les deux formes de leur décomposition, et une culture sur plaque, faite avec ce tissu, donna aussi bien des formes saines du charbon que des formes affaiblies.

Donc, chez tous les animaux, les bactéries charbonneuses subissent pendant la fièvre les deux genres de déformation décrits, les menant à leur destruction. Quant à la détermination du lieu précis de ces procès de destruction, je ne puis que confirmer les observations de M. Metchnikoff qui trouva que les macrophages de la rate ont, même chez les animaux susceptibles, la faculté de dévorer et de digérer les bactéries.

C'est ainsi que dans toutes mes expériences avec la rate, j'observai de mon côté une décomposition des bactéries dans les cellules de la pulpe de la rate, munies d'un seul gros noyau arrondi. Avec ces cellules il est possible de poursuivre sur des coupes toutes les phases de la digestion des bactériidies, en commençant par les baguettes grosses et saines, et finissant par des fragments prismatiques ou en boulettes. On voit aussi qu'une baguette normale cernée par la cellule donne un rejeton mince et raccourci.

Il devient donc évident que la fièvre charbonneuse s'accompagne d'une destruction des bactériidies. Chez des animaux réfractaires, tels que rat, poule, pigeon, chien, cette destruction mène à un triomphe complet de l'animal. Quand le mal est provoqué par un virus charbonneux atténué, tel que le premier et le second vaccin de Pasteur avec les lapins et les moutons, cette destruction amène aussi la guérison, et en outre, elle procure l'immunité par rapport au virus mortel. Au contraire dans les cas aboutissant à la mort, les macrophages ne réussissent pas à détruire toutes les bactéries nouvellement nées



qui, peu à peu, infectent l'organisme de leurs ptomaines, abaissent la température et tuent.

Donc, l'élévation fébrile de la température s'accompagne, pour le charbon chez tous les animaux, d'une activité des macrophages digérant les bactéries.

Il est naturel de se demander maintenant si cette corrélation entre la destruction des bactéries et la fièvre est générale, et si elle se laisse observer également aussi dans d'autres maladies infectieuses?

Mes expériences avec les diverses bactéries pathogènes et inoffensives, vivantes et mortes, me conduisent à répondre à cette question par l'affirmative. Dans tous les cas, à l'acmé de la fièvre, j'ai vu les bactéries introduites dans l'organisme, encore vivantes ou déjà détruites dans les macrophages. D'autre part je n'ai pu trouver de connexité entre la fièvre et l'activité d'autres cellules, par exemple les leucocytes polynucléaires.

EXPÉRIENCE XVIII. — Ainsi, le 6 décembre, à 9 h. m., on injecte 50 cc de vaccin charbonneux dans le sang d'un lapin, qui est tué 2 heures plus tard avec une température de 39°5. La rate, très agrandie, de couleur cramoisi foncé, ainsi que le foie, contiennent un grand nombre de bacilles au dedans des leucocytes polynucléaires.

EXPÉRIENCE XIX. — Le 11 décembre, à 9 h. m., on injecte à deux lapins 4cc de culture tuberculeuse dans le sang. Le premier présente à 9 h. m. une température de 39°3; à 10 h. : 40°. Sacrifié. Rate et reins hyperémiés. Dans le sang du cœur et principalement celui du foie, les bacilles tuberculeux se trouvent en dedans des leucocytes. La rate en contient beaucoup moins.

EXPÉRIENCE XX. — Le second lapin : 9 h. m.  $T = 39^{\circ}3$

10 h. )	40°
11 h. )	
12 h.	40°2
1 h.	40°6
4 h.	40°8

On le tue à ce moment. Rate hyperémiée dans laquelle les leucocytes, avec les bacilles tuberculeux, se trouvent dans les macrophages.

Donc on a le droit de penser qu'il existe une relation entre l'élévation de la température et la destruction des bactéries dans les macrophages. Le phénomène pathologique de la fièvre dans les maladies infectieuses se laisse donc considérer comme

*l'ensemble des changements dans les appareils de la circulation ainsi que dans les systèmes glandulaires, à l'aide desquels s'opère la destruction et l'élimination des bactéries.*

#### MÉCANISME DE L'ÉLEVATION DE LA TEMPÉRATURE.

Nous avons jusqu'à présent laissé tout à fait de côté l'étude des causes plus intimes de l'élévation de la température. Et, en premier lieu, qu'est-ce qui apparaît d'abord, la destruction des bactéries ou l'élévation de la température?

Afin de résoudre ce problème, j'ai eu recours à une maladie typique des moutons, accompagnée d'une forte fièvre et ne menant jamais à la mort. C'est la fièvre vaccinale charbonneuse, donnée par le premier ainsi que par le second vaccin; elle apparaît le surlendemain de l'inoculation, dépasse parfois à son acmé 41°, et ne dure ordinairement pas plus de 24 heures. L'examen des organes intérieurs de ces moutons vaccinés et sacrifiés à différentes périodes de la fièvre vaccinale, montre qu'il se passe ici, de même, un phénomène extrêmement accentué de destruction des bactéries.

EXPÉRIENCE XXI. — Le 12 août, on inocule à un mouton le second vaccin :

Le 12	la température est de 39°3 le matin, de 39°4 le soir
Le 13	. . . . . 39° . . . . . 40° le soir
Le 14	. . . . . 41°4, 40°5, . . . . . 40° le soir

On sacrifie l'animal. Foie et reins fortement hyperémiés, rate hyperémiée. Celle-ci ne contient pas de bactéries, tandis que dans le foie et surtout dans les reins on retrouve beaucoup de bactéries détruites. Le foie et les reins servent à l'inoculation de lapins qui restent vivants<sup>1</sup>.

EXPÉRIENCE XXII. — Le 12 octobre, on sacrifie un mouton pendant l'abaissement de température qui a suivi la fièvre provoquée par le second vaccin inoculé le 10 octobre. Reins et rate hyperémiés. Tous les organes, mais principalement le foie et les reins, sont remplis de bactériidies charbonneuses détruites. Avec tous les organes on fait des ensemencements dans des milieux nutritifs qui sont restés tous stériles.

EXPÉRIENCE XXIII. — Le 14 octobre, à midi, un mouton est vacciné du deuxième vaccin. Le lendemain, à 7 h. m., sa température est de 41°4, et à 9 h. de 41°2. On le tue.

La rate est fortement hyperémiée. Les reins de même dans la couche

<sup>1</sup> Notre race de lapins ne résiste jamais à l'inoculation par le deuxième vaccin.



corticale. Les reins et les poumons présentent une masse de bactéries charbonneuses détruites, les autres organes en contiennent peu. Pas un seul de ces organes n'a donné de culture. Une émulsion des poumons fut injectée à une souris qui resta vivante.

EXPÉRIENCE XXIV. — Le 23 octobre, on sacrifie un mouton inoculé le 14; la température des cinq derniers jours était normale. Dans le foie et les reins on trouva une quantité de bactéries charbonneuses déformées en coccus. La culture n'a été possible avec aucun des organes.

EXPÉRIENCE XXV. — Le 11 octobre, un mouton, inoculé la veille par le second vaccin, est mis à mort pendant l'élévation de la température à 41°1. La rate est agrandie et hyperémiée, les reins hyperémiés. Dans la rate, on trouva une masse de bactéries charbonneuses déformées. Dans le sang du cœur on trouve d'intactes. Pourtant un lapin, infecté avec le sang, resta vivant.

EXPÉRIENCE XXVI. — Le 30 octobre, le matin, on sacrifie un mouton inoculé la veille au soir. La température reste encore normale. Dans tous les organes, et surtout dans la rate, on trouve en grandes quantités des bactériidies normales et toutes sortes de formes de leur destruction. Des émulsions du foie et de la rate sont inoculées à deux lapins, qui restent vivants. Dans des culturesensemencées avec la rate et le foie poussèrent les bacilles du second vaccin. Avec les reins, rien.

EXPÉRIENCE XXVII. — Le 2 novembre, à 9 h. s., le second vaccin est inoculé à une brebis. Le lendemain matin, à 7 h., la température est de 39°4, et à 9 h. de 40°3. On sacrifie l'animal. Dans la rate, le foie et les muscles, j'ai trouvé beaucoup de bacilles intacts et en voie de démembrement; dans les reins, il y en avait beaucoup moins.

Le sens général de ces expériences est évident. Dans la période de l'abaissement de la température, les bactéries détruites se trouvent principalement dans les reins; la rate n'en contient pas. Pendant l'acmé, on peut observer dans la rate les différentes phases de destruction des bactéries du deuxième vaccin. Lesensemencements restent pourtant inféconds. Dans la période enfin où la température monte, les bactéries intactes, donnant des cultures, existent déjà dans la rate, le sang du cœur, et d'autres organes intérieurs. Outre cela il y a déjà dans la rate les différentes phases de leur décomposition.

J'ai des expériences toutes pareilles faites avec le premier vaccin sur des moutons frais, et avec du virus fort chez des moutons partiellement réfractaires. Dans tous ces cas le phénomène de la destruction des bactéries apparaît comme complètement terminé vers l'époque de l'abaissement de la température et même

déjà pendant l'acmé ; et au contraire ce phénomène est en pleine marche pendant la période de l'élévation de la température.

Ainsi, me fondant sur les expériences avec les vaccins charbonneux<sup>1</sup>, je crois pouvoir conclure que l'élévation de la température fait suite à l'activité des macrophages et à la destruction des bactéries, et ne se présente donc que comme un phénomène secondaire.

Cette conclusion résultait déjà des relations observées entre la température et l'état de la rate fébrile, dont l'hyperémie, ainsi que celle d'autres organes intérieurs, précède l'élévation de la température, ce qui revient à dire que le fonctionnement des macrophages devance la fièvre.

Tirons maintenant les conclusions. La période fébrile des maladies infectieuses accompagne la destruction des bactéries dans l'organisme fébricitant, c'est ce que prouvent nombreuses expériences pour le charbon. et c'est ce qui a été trouvé aussi pour la pneumonie et autres infections. Le procès fébrile n'est donc pas le résultat de l'action des bactéries ; il traduit, au contraire, une réaction de l'organisme contre leur présence, et consiste en leur destruction et leur éloignement.

### III. — RELATION ENTRE L'ACTIVITÉ DES MACROPHAGES ET L'ÉLEVATION ULTÉRIEURE DE LA TEMPÉRATURE.

Ici se présente la question : quelle sorte de connexité existe-t-il entre ces deux phénomènes, l'activité des macrophages et l'élévation de la température qui le suit ?

Peut-on admettre entre eux un lien purement physique et expliquer l'excédent thermique par l'afflux plus rapide du sang dans les organes intérieurs ?

Il faut répondre non à cette question. L'assimilation par les macrophages de 50 c.c. de lait introduit dans les veines, ce qui équivaut à la moitié de la quantité du sang de l'animal, ne porte point la température du lapin à 41° ; une digestion par les macrophages de 50 c.c. de culture du premier vaccin ne fait monter la température à 41.5 que pendant deux heures tout au plus ; tandis que 2 c.c. de culture stérilisée du *bac. pro-*

<sup>1</sup> 1. Les résultats concernant l'acquisition de l'immunité feront l'objet d'un autre article.



*digiosus* provoque pendant 8 à 10 heures de suite une température de 41°. Évidemment, l'intensité de la fièvre est en rapport avec la composition chimique des substances à digérer. Il se peut que pendant cette digestion, quoiqu'elle soit intracellulaire, il s'élimine, quand même, au dehors des cellules, une diastase produisant une destruction des matières organiques, et par conséquent, un élèvement de température.

En faveur de cette dernière idée, je peux citer plusieurs expériences. Dans la rate de différents animaux sacrifiés pendant la fièvre, j'ai pu trouver une substance qui, injectée dans le sang des lapins, leur donnait un considérable et typique élèvement de température.

On procédait de la manière suivante : on versait sur la rate fraîchement hachée de l'alcool absolu qu'on séparait après 2 heures par simple filtration : le résidu était alors pulvérisé et mélangé avec de l'eau. Cette masse était filtrée sur le filtre Chamberland, et ce liquide filtré injecté dans la veine de l'oreille de lapins en quantité de 4 c.c.

Voici quelques expériences :

EXPÉRIENCE XXVIII. — Le 27 février, à 6 h. s., on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin 4<sup>cc</sup> du liquide obtenu par filtration de la rate d'un mouton sacrifié après l'infection par le deuxième vaccin.

Avant l'injection, à 6 h. s. . . . .	T = 39°8
Après l'injection, à 6 h. 30' . . . . .	41°
— — — à 7 h. . . . .	41°7
— — — à 8 h. . . . .	40°7

EXPÉRIENCE XXIX. — Le 28 février, un autre lapin reçoit la même dose du même liquide à 3 h. de l'après-midi.

Avant l'injection, à 3 h. s. . . . .	T = 39°
Après l'injection, à 3 h. 30' . . . . .	41°
— — — à 4 h. . . . .	40°1
— — — à 5 h. . . . .	40°5
— — — à 6 h. . . . .	40°5

EXPÉRIENCE XXX. — Le 29 février, un autre lapin reçoit la même dose du même liquide, rendu alcalin par la potasse caustique.

Avant l'injection, à 2 h. s. . . . .	T = 39°8
Après l'injection, à 2 h. 30' . . . . .	40°5
— — — à 3 h. . . . .	41°
— — — à 4 h. . . . .	41°7
— — — à 4 h. 30' . . . . .	40°1

EXPÉRIENCE XXXI. — Le 1<sup>er</sup> mars, un liquide filtré, préparé de la même manière avec la rate d'un mouton infecté par le premier vaccin charbonneux, est injecté en quantité de 4<sup>cc</sup> dans la veine d'un lapin :

Avant l'injection, à 6 h. s. . . . .	T = 39°
Après l'injection, à 6 h. 40' . . . . .	40°2
— — à 7 h. 19' . . . . .	41°9
— — à 8 h. 10' . . . . .	40°7

On voit d'après ces expériences qu'on peut extraire des rates une substance qui a une action pyrogène très prononcée. Nous croyons intéressant de faire remarquer que cette action pyrogène est immédiate : elle apparaît déjà 30 minutes après l'injection et atteint son maximum au bout d'une heure. Avec cette substance on n'a pas cette période latente de 5-12-24 heures que l'on voyait dans nos précédentes expériences avec l'infection bactérienne. Cette période latente serait très bien expliquée par la durée nécessaire à la multiplication des bactéries inoculées, à l'hyperémie des organes intérieurs et au passage de la substance pyrogène dans le sang.

Nous laissons ouverte la question sur la nature de cette substance qui pourrait être identique avec l'hystozyme que M. *Schmiedeberg* <sup>1</sup> avait étudiée et à laquelle il a attribué la désassimilation physiologique.

Ainsi, on peut envisager la fièvre infectieuse comme une réaction organique contre l'invasion des microbes, où, par suite de l'action digestive des macrophages, serait produite une substance pyrogène.

A ce point de vue, l'action des antipyrétiques qui agissent non pas directement contre les microbes, mais contre la fièvre en modifiant la répartition du courant sanguin, paraît extrêmement douteuse, vu que, détournant le sang des organes intérieurs, ils ne peuvent que retarder le procès de la guérison.

D'un autre côté, le phénomène pathologique de la fièvre, considéré comme une activité digestive des macrophages, serait, au contraire, salubre et même désirable, dans certains cas de faible réaction contre les microbes. Cet ordre d'idées sera du reste discuté dans un travail prochain.

1. *Archiv. f. esp. Pathologie u. Pharmacol.* Bd XIII.





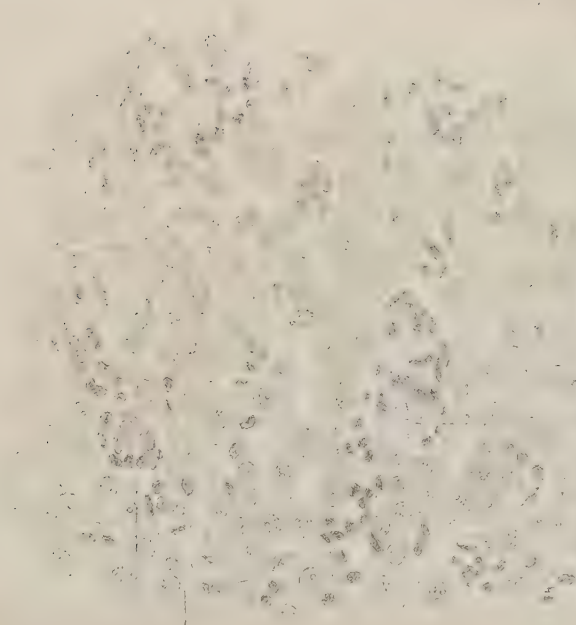
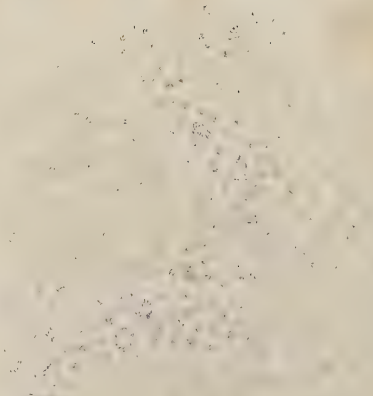
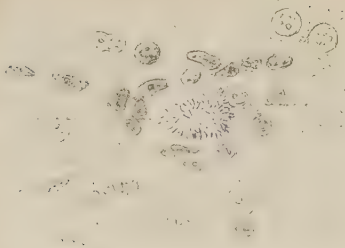












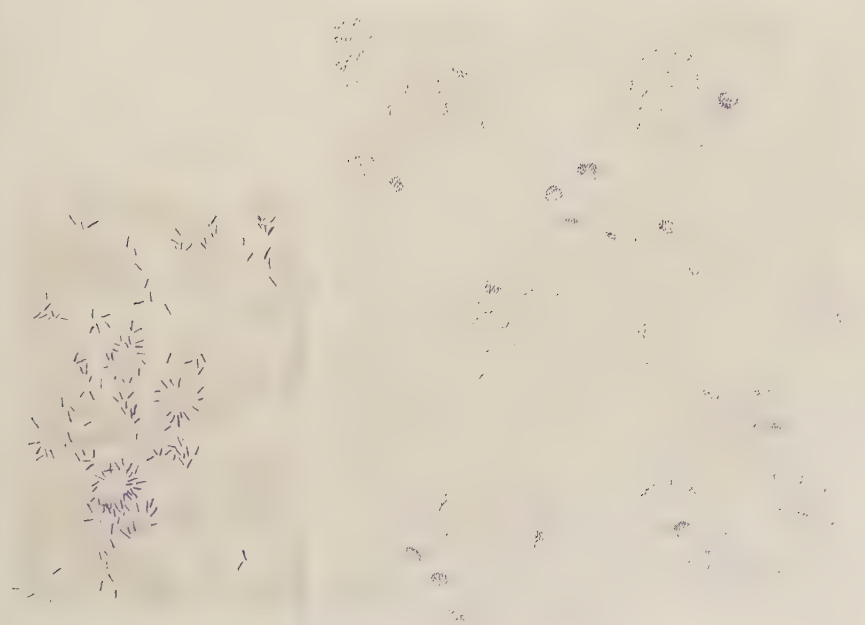




Handwritten text in Chinese characters, possibly a signature or date.









# ÉTUDE SUR LE DÉVELOPPEMENT DU TUBERCULE EXPERIMENTAL.

PAR M. A. YERSIN.

---

## I.

Il n'y a pas de sujet sur lequel les anatomo-pathologistes se soient plus exercés que sur la tuberculose. Avant que l'on ne connût son étiologie, on distinguait plusieurs maladies : scrofule, pneumonie caséuse, lupus, coxalgie, etc., dont chacune avait son anatomie pathologique et avait été l'objet de nombreux travaux. Depuis, les découvertes de M. Villemin et surtout de M. Koch ont permis d'attribuer ces diverses affections à une seule et même cause, le bacille de la tuberculose, et dès lors, l'obscurité cesse, et la maladie est définie par sa cause même.

Aussi les travaux antérieurs, quel qu'ait été du reste leur mérite, perdent un peu de leur importance; ce n'est pas que ceux qui étaient bons aient cessé d'être bons, c'est que le point de vue a changé. Il faut aujourd'hui refaire l'anatomie pathologique de la tuberculose en prenant pour élément essentiel le bacille. Comment pénètre-t-il dans les tissus? Comment autour de lui se développe le tubercule? Par quel mécanisme se produisent la maladie et la mort?

Ainsi envisagée, l'anatomie pathologique prend un intérêt tout particulier. Il ne suffit plus d'étudier les lésions sur le cadavre: il faut, pour bien suivre toutes les phases de la maladie, associer la pathologie expérimentale à l'ancienne anatomie pathologique.

M. Koch, le premier, est entré dans cette voie, et dans son beau mémoire *Die Aetiologie der Tuberkulose* <sup>1</sup>, nous a donné une description du tubercule et de ses rapports avec les bacilles. Pour lui, un bacille qui pénètre dans l'organisme est bientôt

1. Mittheilungen ans dem kaiserlichen Gesundheitsamte, vol. II.



englobé par une cellule migratrice ; celle-ci le transporte dans un organe, dans un ganglion par exemple. Le bacille prolifère, et sous l'action d'une substance chimique qu'il sécrète, la cellule migratrice prend un aspect spécial qui lui a fait donner le nom de cellule épithélioïde. Le tubercule est formé par un groupe de ces cellules épithélioïdes. Les cellules géantes ne sont que des cellules épithélioïdes dont le noyau seul s'est multiplié. La caséification du tubercule résulte d'une nécrose des cellules ; elle a lieu du centre à la périphérie, et est accompagnée d'une diminution dans le nombre des bacilles.

M. Baumgarten <sup>1</sup>, peu après, publia à son tour un important travail sur le mode de développement du tubercule. Il employa le procédé élégant de l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil du lapin. Il sacrifiait ses animaux à des époques variables, et il a pu ainsi observer des faits très intéressants.

M. Baumgarten relègue tout à fait au deuxième plan l'action des leucocytes dans la formation du tubercule, et par contre, il fait jouer aux cellules fixes du tissu un rôle prépondérant.

En résumé, voici comment il décrit la formation du tubercule.

On inocule dans la chambre antérieure de l'œil du lapin un fragment d'organe tuberculeux. La cicatrisation de la plaie se fait rapidement sans amener aucune réaction. Pendant les 3 ou 4 premiers jours, les bacilles prolifèrent silencieusement dans le fragment d'organe lui-même ; puis, dès le cinquième jour, ils commencent à s'étendre dans le tissu avoisinant immédiatement leur premier point de culture. On les voit, soit libres entre les fibrilles connectives, soit contenus dans l'intérieur des cellules fixes du tissu conjonctif, jamais dans les leucocytes. Dès le 6<sup>e</sup> jour, on observe qu'un certain nombre de cellules fixes du tissu conjonctif sont en voie de division indirecte. Le plus souvent, ces cellules contiennent de un à trois bacilles ; elles prennent un aspect épithélioïde ; ce sont elles et non pas des cellules migratrices qui vont former le jeune tubercule. Plus tard, lorsque les bacilles sont devenus très nombreux, les figures karyokinétiques deviennent de plus en plus rares. On voit alors dans le centre du tubercule les cellules épithélioïdes grossir de plus en plus, et leur noyau se multiplier sans division du protoplasma cellulaire ;

1. Ueber Tuberkel und Tuberkulose. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. IX et X, 1885.

ainsi se forment les cellules géantes. Dès le 10<sup>e</sup> jour seulement, on observe une dilatation des vaisseaux qui entourent le tubercule, et une émigration de leucocytes qui viennent se mêler aux cellules épithélioïdes. La caséification résulte de la désagrégation des cellules et commence au centre du tubercule.

M. Baumgarten, en étudiant la tuberculose pulmonaire, ganglionnaire, hépatique, splénique, intestinale, rénale, arrive toujours au même résultat : le tubercule est formé par la multiplication karyokinétique des éléments épithéliaux, de l'endothélium des vaisseaux, des cellules hépatiques, spléniques, et des éléments fixes du tissu conjonctif. Le rôle joué par les leucocytes reste toujours très secondaire. L'auteur fait cependant remarquer que dans les formes de tuberculose à marche très rapide, l'infiltration lymphoïde du tubercule a lieu beaucoup plus vite que dans les formes chroniques.

Les travaux qui ont été faits dans ces derniers temps sur l'anatomie pathologique de la tuberculose sont si nombreux que nous renonçons à les citer. Aussi bien, pour la plupart, ne se rapportent-ils pas à notre sujet, qui est étroitement limité à l'étude du développement d'un tubercule expérimental.

Dernièrement, M. le professeur Cornil a fait à ce sujet une intéressante leçon à la Faculté de médecine <sup>1</sup>.

Il avait inoculé dans les veines d'un lapin une culture pure de bacilles de la tuberculose, et avait sacrifié l'animal au bout de huit jours.

A l'autopsie, on voyait déjà une hypertrophie considérable du foie et de la rate, mais aucune granulation n'était encore visible à l'œil nu. Dans les coupes du foie, on trouvait les petites veines altérées, thrombosées par places, et contenant dans la partie thrombosée et dilatée une quantité énorme de bacilles, avec des globules blancs accumulés, et une cellule géante déjà formée dans le milieu du jeune tubercule. Dans les vaisseaux mêmes, on observait de nombreux éléments lymphatiques en karyokinèse, une inflammation de l'endothélium vasculaire et du tissu hépatique avoisinant. Dans ces mêmes expériences, la rate est devenue, comme le foie, le siège d'une accumulation considérable de bacilles de la tuberculose dans ses vaisseaux.

1. Elle a été publiée dans le *Journal des connaissances médicales*, 1888, nos 4, 5, 6.

On en trouve en particulier des amas dans les veines de la pulpe, soit libres, soit contenus dans les cellules lymphatiques. Au milieu de ces veines, il existe, comme dans celles du foie, des oblitérations vasculaires causées par de la fibrine, des cellules lymphatiques et des cellules géantes.

Pour M. Cornil, les cellules géantes semblent débiter dans ces vaisseaux « par des accumulations d'une substance granuleuse ou réfringente qui se fond avec les cellules lymphatiques voisines, ou bien par la prolifération par karyokinèse des cellules lymphatiques. On trouve souvent en effet dans la rate des cellules intravasculaires présentant les figures de la karyokinèse ».

Si l'on suit la marche ultérieure de la tuberculose expérimentale de M. Cornil, on trouve que les tubercules deviennent visibles au bout de 15 jours, et apparaissent alors comme un fin semis blanchâtre des organes. « Les nodules tuberculeux sont formés; au centre sont les cellules géantes, à leur périphérie une zone d'éléments embryonnaires provenant des globules blancs extravasés et des cellules conjonctives ou hépatiques proliférées; les parois des vaisseaux qui étaient primitivement le siège de cette lésion ne sont plus reconnaissables, car ils ont été entourés d'une zone proliférante formée par le tissu voisin. Les lésions s'accroissent et se généralisent rapidement, et au bout d'un mois environ, les animaux meurent. »

Dans cette étude, nous nous bornerons à étudier le développement de cette forme curieuse de tuberculose que l'on obtient en injectant dans les veines de lapin une certaine quantité d'une culture du bacille de la tuberculose, faite sur un milieu glyciné, d'après la méthode de MM. Roux et Nocard. Cette forme de tuberculose diffère considérablement de la forme ordinaire si bien décrite par MM. Koch, Baumgarten et Cornil; aussi on ne sera pas étonné si, sur plus d'un point, nous paraissions en désaccord avec ces savants, ce qui s'explique peut-être par une différence dans la virulence des cultures que nous avons employées.



## II.

Lorsqu'on inocule à des lapins, par injection intraveineuse, de une à 10 gouttes d'une culture de tuberculose dans le milieu glyciné<sup>1</sup>, les animaux succombent rapidement avec des lésions caractéristiques.

La durée moyenne de la maladie est (pour une série de 32 lapins) de 17 à 18 jours. Les limites extrêmes auxquelles on a observé la mort ont été le 12<sup>e</sup> et le 27<sup>e</sup> jour.

Les animaux ont constamment maigri, jusqu'à perdre le quart ou le tiers de leur poids. Cet amaigrissement est surtout marqué pendant les derniers jours, où les animaux restent couchés, tristes et refusant toute nourriture.

La température des lapins subit une élévation notable dès la fin de la première semaine, et monte rapidement pendant les derniers jours.

La mort arrive à la suite d'une faiblesse croissante. Elle est plus hâtive lorsque la température extérieure est basse.

A l'autopsie, on ne trouve comme lésions macroscopiques qu'une rate très hypertrophiée, souvent énorme, et un gros foie. Nulle part, aucun tubercule apparent. Quelquefois, on observe de plus un peu de péritonite séro-fibrineuse, de la dégénérescence graisseuse des muscles adducteurs de la cuisse ; mais c'est l'exception.

Nous donnons ci-joint l'histoire d'un lapin, qui, mort le 27<sup>e</sup> jour seulement, offrait à l'autopsie les lésions ordinaires dans toute leur netteté.

Le 9 décembre 1886, on inocule dans les veines de 2 lapins, à chacun 2/10 de centimètre cube d'une culture de tuberculose dans bouillon glyciné.

Le lapin A pèse 2 kilog. 820. Le lapin B pèse 2 kilog. 485.

Le 29 décembre (20<sup>e</sup> jour), le lapin A meurt après avoir maigri de 340 grammes, 1/8 de son poids.

Le 5 janvier 1887 (27<sup>e</sup> jour), le lapin B meurt. Il a maigri de 840 grammes, soit de 1/3 de son poids.

A l'autopsie de ce dernier, on trouve la paroi musculaire de

1. Culture sur sérum ou gélose glycinés, diluée dans un peu d'eau, de façon à ce que le liquide d'inoculation soit légèrement trouble. Nous avons aussi employé des cultures dans le bouillon glyciné.

l'abdomen amincie. On voit par transparence la vessie dilatée et remontant jusqu'au niveau de l'ombilic. Elle renferme une urine acide avec de gros flocons de mucus. Il n'y a ni albumine ni sucre. On n'y trouve également pas de bacilles sur des préparations colorées. La surface du péritoine pariétal et viscéral présente de petits dépôts fibrineux simulant des tubercules. Il y a de plus un peu de liquide trouble épanché dans le péritoine. On fait des préparations colorées avec ce liquide, et on trouve qu'il contient des bacilles en petit nombre, soit libres, soit dans les cellules.

La paroi de la vessie et celle du gros intestin sont hyperémies et ecchymosées. De plus, la paroi de l'intestin est œdématisée.

La rate est rendue adhérente au bord inférieur du foie par un dépôt fibrineux. Elle est molle, friable, très hypertrophiée. Ses dimensions sont de : 10, 5 centimètres en longueur ; 2,5 centimètres en largeur. Elle pèse 12 grammes<sup>1</sup>. Des préparations colorées faites avec sa pulpe montrent une quantité énorme de bacilles soit libres, soit surtout dans les cellules.

L'aorte abdominale, la veine cave inférieure ont leurs parois œdématisées. Les veines mésentériques sont dilatées ; la veine rénale, en particulier, l'est extraordinairement : elle est grosse comme un tuyau de plume.

Les reins sont jaunâtres, pâles.

Le foie est gros, brunâtre. Son tissu est ferme.

Les poumons, de couleur rosée, paraissent parfaitement sains.

Les muscles adducteurs des cuisses ont une couleur blanchâtre et présentent une striation dans la direction des fibres. A l'examen histologique, on constate qu'ils présentent un haut degré de dégénérescence grasseuse<sup>2</sup>.

Les autres muscles paraissent normaux.

En ouvrant le crâne et les vertèbres, on remarque que la substance osseuse est très fragile, friable, comme raréfiée. Des préparations colorées faites avec la substance médullaire des vertèbres montrent une grande quantité de bacilles disposés comme dans la rate.

Les os longs présentent les mêmes particularités : ils sont

1. Une rate ordinaire de lapin pèse 4 gramme.

2. Pendant les 8 derniers jours de sa vie, le lapin présentait une curieuse attitude, ne pouvant plus rapprocher ses cuisses l'une de l'autre.

friables, leur moelle est congestionnée et contient beaucoup de bacilles.

Les ganglions lymphatiques, bien que de volume normal, renferment des cellules remplies de bacilles.

Dans le sang, il n'y en a pas, ou tout au moins nous n'en avons pas trouvé en faisant plusieurs préparations.

On n'en trouve pas non plus dans la substance nerveuse de la moelle épinière.

### III.

Nous avons fait des coupes des organes de ce lapin (rate, foie, poumons, reins) et nous avons coloré les bacilles en violet par le violet de gentiane, et le tissu en rouge et jaune au moyen du picrocarmin de Orth.

*Rate.* — La rate, examinée à un faible grossissement (70 diamètres), présente déjà des altérations très apparentes. Les corpuscules de Malpighi sont beaucoup plus écartés entre eux qu'ils ne le sont normalement; ils sont infiltrés et présentent une hypertrophie, plus apparente que réelle, et provenant de la dissémination de leurs éléments. Leurs limites sont mal tranchées. Dans leur intérieur, on remarque de nombreux *nodules hyalins*. La pulpe splénique, elle-même, a un aspect délayé, infiltré, à cause de la présence d'une très grande quantité de petits *nodules hyalins* qui sont placés entre les éléments lymphatiques. Les trabécules connectifs sont visibles, mais paraissent amincis, comme étirés.

A un plus fort grossissement (300 diamètres), on constate que les *nodules hyalins* observés dans les corpuscules de Malpighi et dans la substance splénique sont formés par des cellules épithélioïdes avec un ou plusieurs noyaux. Elles paraissent contenir de nombreux bacilles. Ces nodules sont très serrés, si serrés que leurs limites en deviennent peu nettes. Ce sont les jeunes tubercules. Les trabécules connectives sont comme dissociées; leurs noyaux ne se colorent plus bien. (Pl. VI, fig. 18.)

A un fort grossissement (Immersion  $\frac{1}{2} = 500$  diamètres), il devient difficile de bien différencier les nodules tuberculeux dans la pulpe splénique, tant ils sont serrés les uns contre les autres. Les bacilles sont contenus en grand nombre dans les leucocytes et les cellules géantes; ils sont souvent disposés dans ces dernières comme les rayons d'une roue. On trouve également des



bacilles libres peu nombreux. Un certain nombre de cellules géantes paraissent ne pas contenir de bacilles. Nous n'en avons vu aucun dans les trabécules connectives. (Pl. VI, fig. 19.)

*Foie.* — Le foie, comme la rate, paraît, à un grossissement de 70 diamètres, infiltré par une masse énorme de petits nodules arrondis ou de forme irrégulière qui sont assez uniformément disséminés dans la substance hépatique. La structure de l'organe est tellement altérée par cette sorte d'infiltration, que les lobules hépatiques deviennent très difficiles à distinguer. Les gros vaisseaux sont plus écartés entre eux que dans l'état normal, ce qui s'explique facilement par l'hypertrophie du foie. On n'observe aucune formation nouvelle de tissu conjonctif dans les espaces porte.

A 300 diamètres, les capillaires paraissent très dilatés. Par places, ils sont obstrués par un gros nodule arrondi ou allongé, cylindrique, formé par des cellules épithélioïdes, des leucocytes et des cellules géantes avec une masse énorme de bacilles. (Pl. IV, fig. 10.)

Avec l'immersion ( $\frac{1}{15} = 500$  diamètres) on constate que les bacilles pullulent dans les nodules tuberculeux. Ils sont disposés en colonies, soit librement dans la fibrine, soit dans les cellules épithélioïdes, les leucocytes et les cellules géantes. (Pl. IV, fig. 11.)

Dans les cellules hépatiques mêmes, il n'y a pas de bacilles. Leurs noyaux se colorent bien et leur protoplasma paraît normal.

La délimitation des tubercules est en général assez nette. On voit bien que par leur développement ils ont écarté les cellules hépatiques en dissociant ainsi les lobules.

Les noyaux des capillaires sont partout très visibles et gonflés; on constate de plus la présence de beaucoup de leucocytes libres dans les vaisseaux.

Les reins ne présentent aucune altération. Les glomérules sont de grosseur normale; l'épithélium des tubuli est conservé. Il n'y a nulle part de nodules tuberculeux ni de cellules migratrices. Il faut bien chercher pour trouver dans les capillaires de quelques glomérules deux ou trois bacilles contenus dans l'intérieur d'un leucocyte.

Les poumons sont également normaux. Nulle part on ne note d'exsudat: ni dans les alvéoles ni entre elles. Aucune desqua-

mation épithéliale. Ça et là, dans les fins capillaires, on voit un leucocyte porteur d'un ou deux bacilles.

Dans un seul cas, sur 32 lapins inoculés dans les veines, nous avons observé sur les poumons un semis de petites taches ecchymotiques qui, sur des coupes, paraissaient être de nombreux tubercules à tous les stades de développement, depuis la simple accumulation de leucocytes obstruant un capillaire dilaté, jusqu'au tubercule bien formé avec centre caséeux, cellules géantes et épithélioïdes à la périphérie.

Nous avons choisi pour notre étude cette forme particulière de tuberculose à cause de la régularité de son évolution : les animaux meurent toujours en un temps relativement court et avec les mêmes lésions. Il est donc facile de suivre pour ainsi dire pas à pas toutes les phases de la maladie avec un nombre restreint d'animaux qu'on inocule la même jour, avec la même culture, et qui, pendant l'évolution de la maladie, restent toujours à peu près comparables. Enfin l'injection intra-veineuse de cultures pures nous met à l'abri de toute action microbienne secondaire, comme cela peut avoir lieu lorsqu'on expérimente par exemple avec des crachats tuberculeux.

#### IV.

Dans le but de suivre jour par jour le développement des lésions que nous venons de décrire, nous avons inoculé en une fois une série de 9 lapins; puis, tous les 2 jours, nous avons sacrifié un animal; le dernier, resté comme témoin, est mort le 21<sup>e</sup> jour.

La culture employée pour cette expérience avait pour origine une tuberculose de veau inoculée à un cobaye, qui lui-même était mort en 6 semaines avec d'énormes lésions tuberculeuses. Avec la rate de ce cobaye, on avaitensemencé des tubes de sérum glyciné. En 15 jours, le développement des colonies était devenu manifeste. Deux lapins inoculés dans les veines avec cette première culture étaient morts au bout de 20 et 23 jours avec les lésions décrites ci-dessus, tandis que un lapin inoculé dans les veines directement, avec la rate du cobaye, mourut au bout de 41 jours avec une belle granulie de tous les organes.

Nous avons fait des générations successives sur gélose glycé-

rinée avec cette première culture ; celle que nous avons employée pour notre série était une 6<sup>e</sup> générationensemencée depuis un mois.

Chaque lapin a reçu, dans une veine de l'oreille, un demi-centimètre cube d'eau distillée dans laquelle on avait délayé une petite quantité de la couche blanchâtre de bacilles qui s'était développée sur la surface nutritiveensemencée. Chaque jour, on a pris la température et le poids des animaux, et voici le résumé de leurs histoires individuelles.

LAPIN A. — L'inoculation des lapins ayant eu lieu le 6 décembre 1887, on en sacrifie un (A) par le chloroforme le 8 décembre, soit 2 jours après l'inoculation. Ses variations de poids et de température sont inscrites dans le tableau ci-dessous.

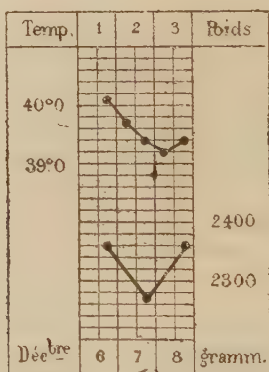


Fig. 1.

La température et le poids sont restés normaux.

Les organes paraissent également sains. On fait des coupes de la rate, du foie, des poumons et des reins.

La rate, à un faible grossissement, ne présente rien à noter. Les corpuscules de Malpighi sont bien limités ; la pulpe splénique est homogène. Les noyaux des tractus fibreux se colorent bien. (Pl. V, fig. 12.)

Avec un objectif à immersion, on aperçoit çà et là, entre les cellules, jamais dans leur intérieur, un bacille isolé, quelquefois deux. Il est difficile de dire si ces bacilles sont contenus dans les capillaires, à cause du peu de netteté de ces vaisseaux dans la rate.

Mêmes remarques pour le foie. Ici, seulement, on constate



très nettement que les rares bacilles que l'on rencontre sont bien situés dans les capillaires. Il se sont arrêtés en général très près des espaces porte, et sont accolés à la paroi du capillaire par un petit dépôt de fibrine. (Pl. II, fig. 2.)

Rien à noter dans le rein et le poumon.

LAPIN B. — Le 10 décembre (5<sup>e</sup> jour) on sacrifie le lapin B.

Température et poids réguliers. (Fig. 2.)

Comme chez A, rien à noter à l'autopsie.

Les coupes des organes ne présentent à un faible grossissement aucune lésion apparente.

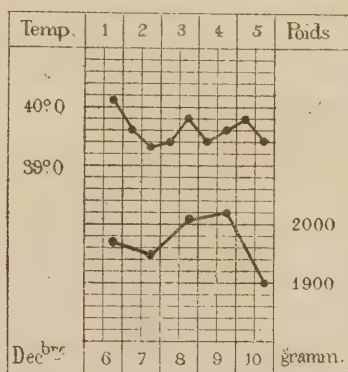


Fig. 2.

A l'immersion, on constate dans la rate et dans le foie que les bacilles sont en prolifération active. Dans les capillaires du foie, en particulier, on les voit souvent former dans leur support de fibrine de petites colonies en croissant. (Pl. II, fig. 3.) Nulle part on ne trouve de bacilles dans les leucocytes, ni de leucocytes en excès dans les vaisseaux.

LAPIN C. — Le 3<sup>e</sup> lapin est sacrifié le 12 décembre (7<sup>e</sup> jour).

Pas d'élévation de température (fig. 3), ce qui est une exception, car chez tous les autres lapins, on a noté un peu de fièvre depuis le 5<sup>e</sup> jour. L'animal a un peu maigri.

Les organes ne présentent aucune lésion macroscopique apparente.

A un faible grossissement, on ne voit rien encore d'anormal.

A l'immersion, les colonies et groupes de bacilles sont plus

denses et plus nombreux, mais n'amènent toujours aucune réaction apparente dans les tissus.

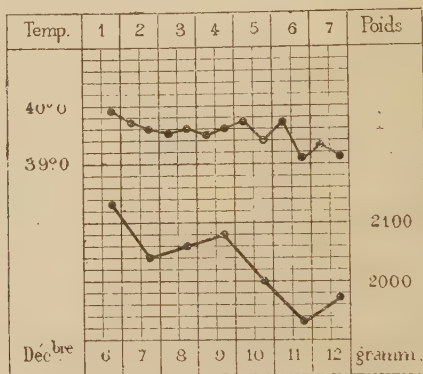


Fig. 3.

LAPIN D. — Le 4<sup>e</sup> lapin est sacrifié le 14 décembre (9<sup>e</sup> jour).

La température s'est élevée depuis le 6<sup>e</sup> jour; l'animal a maigri. (Fig. 4.)

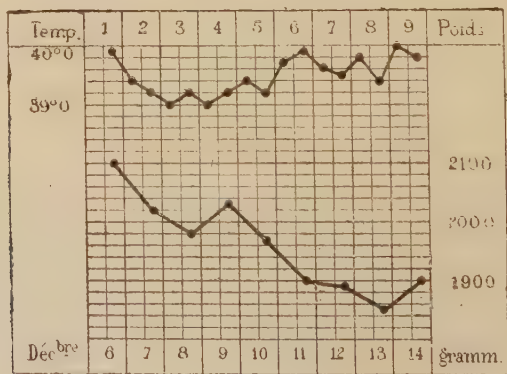


Fig. 4.

Aucune lésion macroscopique à l'autopsie.

Les coupes colorées de la rate et du foie sont très instructives.

Dans la rate, à un faible grossissement, on aperçoit entre les corpuscules de Malpighi, dans la pulpe splénique, de nombreux petits groupes de cellules fortement colorées. (Pl. V, fig. 13.) A un fort grossissement, on constate tout d'abord que ces nodules ne contiennent aucun bacille, mais qu'ils sont formés par des

cellules spléniques en prolifération active. On voit des figures de karyokinèse parmi elles. (Pl. V, fig. 14.)

Les bacilles forment des colonies de plus en plus nombreuses et denses. Il est difficile de déterminer si autour de ces colonies il y a ou non accumulation de leucocytes; on n'observe en tous cas pas de cellules en division karyokinétique auprès d'elles. En certains points, on voit des cellules migratrices renfermant un ou plusieurs bacilles.

Dans le foie, on trouve, à un faible grossissement, de nombreux petits nodules groupés surtout le long des espaces porte, et qui paraissent formés par une accumulation de leucocytes dans les fins capillaires; ceux-ci sont en ces points-là dilatés en ampoule. Souvent au milieu du nodule on aperçoit un espace plus clair. (Pl. II, fig. 4.)

À l'immersion, on remarque de nombreuses cellules migratrices dans les capillaires, dont les parois sont enflammées, car les noyaux de leur endothélium paraissent gonflés et ils se colorent fortement. Elles sont arrondies, en croissant, en bâtonnets. On en voit un grand nombre en division karyokinétique. Quelques-unes sont remplies de bacilles et entourées d'une petite coque fibrineuse à limites mal tranchées. (Pl. III, fig. 5.)

En certains points, elles se sont accumulées autour des colonies de bacilles, toujours dans leur support de fibrine. En ces points-là, le capillaire est dilaté par ce petit nodule qui formera le tubercule. Les bacilles qu'il contient sont en partie libres, en partie dans les leucocytes. On peut parfois surprendre un bacille pénétrant dans un leucocyte. La lutte est donc engagée entre les microbes et les phagocytes de M. Metchnikoff.

Dans les coupes du rein et du poumon, il y a dans les vaisseaux beaucoup de leucocytes, mais pas de bacilles.

Il est curieux de remarquer combien longtemps les bacilles ont pu se multiplier librement sans causer aucune réaction apparente du côté de l'organisme. Pendant 6 jours au moins, leurs colonies se développent sans que l'on observe la moindre inflammation autour d'elles. Il est probable, d'après cela, que la substance chimique qu'ils sécrètent est bien peu active ou peu abondante avec ce mode d'inoculation.

Observons de plus que le processus tuberculeux semble rester limité aux vaisseaux. Nulle part, nous n'avons pu trouver

de cellules hépatiques en karyokinèse ou en dégénérescence, et cela chez tous les animaux de notre série.

LAPIN E. — Le 5<sup>e</sup> lapin est sacrifié le 16 décembre (11<sup>e</sup> jour).

L'élévation de température a eu lieu dès le 7<sup>e</sup> jour, et l'animal a beaucoup maigri. (Fig. 5.)

A l'autopsie, on ne note rien d'anormal. La rate est petite; elle pèse un gramme comme celle des quatre premiers lapins.

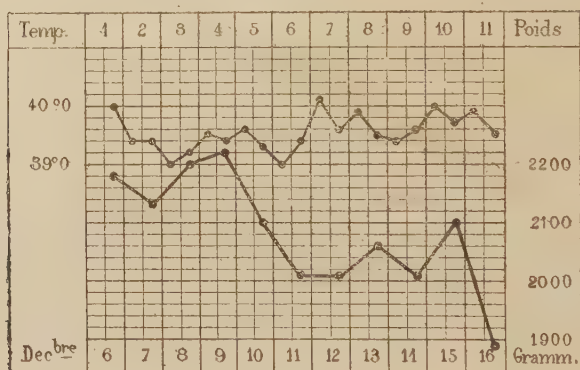


Fig. 5.

Les coupes de la rate et du foie ne diffèrent guère de celles du lapin précédent. On trouve cependant beaucoup moins de bacilles libres. Le plus grand nombre sont contenus dans les leucocytes, où ils pullulent au point que l'on a souvent de la peine à reconnaître la forme de la cellule qui les porte <sup>1</sup>. (Pl. V, fig. 15.) Ici donc, en adoptant l'interprétation de M. Metchnikoff, le phagocyte sert de nourriture aux bacilles.

LAPIN F. — Le 13<sup>e</sup> jour (18 décembre), on sacrifie un nouveau lapin.

La température a monté depuis le 7<sup>e</sup> jour, et l'animal a perdu 200 grammes de son poids. (Fig. 6.)

A l'autopsie, on trouve que la rate commence manifestement à s'hypertrophier. Elle pèse 2 grammes. Le foie paraît un peu grossi. Il saigne moins à la coupe que chez les lapins précédents. La moelle des os est un peu congestionnée.

<sup>1</sup>. On trouve également quelques bacilles dans les noyaux des cellules endothéliales des capillaires.



Dans les coupes de la rate, on voit toujours les petits nodules de prolifération décrits plus haut, mais les tubercules commencent aussi à se former. Ils sont encore très peu nets et ne consistent guère que dans des groupes de cellules remplies de bacilles avec un peu de fibrine entre elles. La prolifération des bacilles dans les phagocytes a été telle en certains points qu'on ne voit plus le phagocyte, et qu'il ne reste que la colonie de

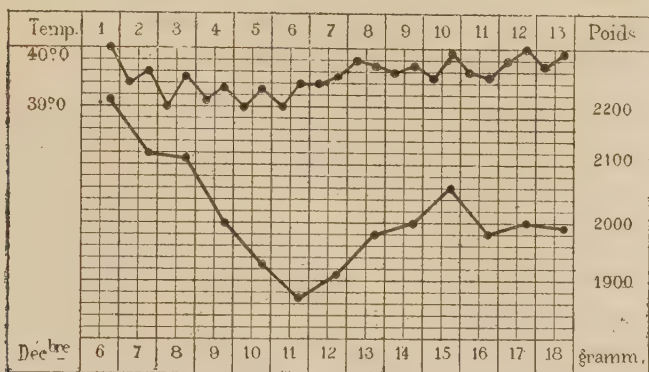


Fig. 6.

bacilles comme moulée sur son intérieur. Les cellules géantes n'existent pas encore. On voit cependant çà et là, autour de ces détritres de leucocytes dans lesquels les bacilles continuent à pulluler, un certain nombre de nouveaux leucocytes qui se groupent à la périphérie en demi-cercle ou en croissant, serrés les uns contre les autres : c'est le commencement de la formation des cellules géantes.

Dans le foie, on a toujours des nodules tuberculeux formés de leucocytes disposés en couches concentriques, et qui contiennent pour la plupart des bacilles. Il est très intéressant de noter qu'autour de ces leucocytes on voit la fibrine se rétracter, en sorte que ceux-ci sont entourés d'une zone encore mal limitée ressemblant au protoplasma d'une cellule épithéliale. C'est là le début de la formation des cellules épithélioïdes qui plus tard constitueront le tubercule. On voit toujours, çà et là dans les capillaires, des cellules migratrices libres chargées de bacilles.

LAPIN G. — Le 20 décembre (15<sup>e</sup> jour) on sacrifie le 7<sup>e</sup> lapin.

Dans sa courbe de température (fig. 7) l'élévation du 5<sup>e</sup> jour est peu nette, mais dès le 12<sup>e</sup> jour, on a une hausse rapide. L'amaigrissement est peu considérable.

L'autopsie nous montre une rate hypertrophiée, de 3 grammes; un foie d'une couleur plus brune que rouge, d'une consistance ferme, et ne saignant presque plus à la coupe au moment où on sacrifie l'animal.

Dans les coupes de la rate, les tubercules deviennent plus nets quoique encore très petits; ils sont constitués surtout par des cellules épithélioïdes qui se sont formées, ainsi que nous

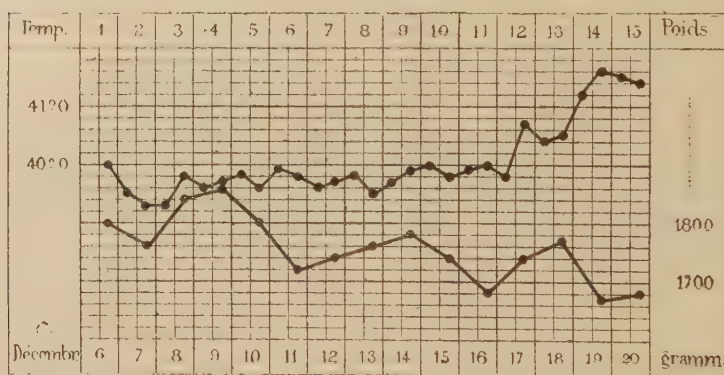


Fig. 7.

venons de le décrire à propos du foie du lapin F, par rétraction de la fibrine autour des leucocytes porteurs de bacilles. (Pl. VI. fig. 16.) Les cellules géantes sont maintenant bien formées, grâce à la rétraction et à la délimitation nette du détritit homogène autour duquel étaient groupés en demi-couronne les leucocytes. Les cellules spléniques s'espacent de plus en plus à cause de l'infiltration de l'organe. Les noyaux des trabécules fibreuses ne prennent plus bien la matière colorante.

Dans le foie, les tubercules grossissent. Ceux qui sont rapprochés commencent à se confondre entre eux. Ils sont toujours disposés en majorité au pourtour des lobules hépatiques, près des espaces porte. Comme dans la rate, on observe avec une grande netteté la formation des premières cellules géantes au centre des nodules tuberculeux, là où les bacilles, par leur multiplication incessante, ont réduit leurs phagocytes en un détritit

homogène. Les cellules épithélioïdes se limitent de mieux en mieux. (Pl. III, fig. 6.)

LAPIN H. — Le 8<sup>e</sup> lapin est sacrifié le 22 décembre (13<sup>e</sup> jour).

La courbe de température (fig. 8) nous montre la première élévation au 6<sup>e</sup> jour, et la deuxième depuis le 14<sup>e</sup> jour. L'amaigrissement n'est pas encore bien marqué.

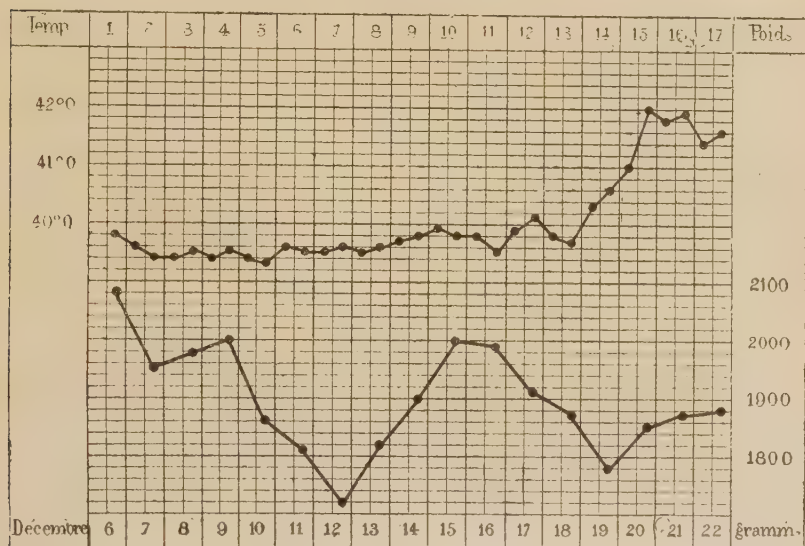


Fig. 8.

A l'autopsie, on trouve une rate de 4 grammes, un foie également grossi et ne donnant plus que quelques gouttes de sang à la coupe, au moment où l'animal est sacrifié.

Dans les coupes de la rate, on voit que les tubercules sont bien formés avec leurs cellules épithélioïdes, leurs cellules géantes et leurs bacilles. (Pl. VI, fig. 17.)

Dans le foie, les tubercules sont très nombreux ; ils commencent même à devenir confluents. Il y a beaucoup de cellules géantes ; les bacilles qu'elles contiennent se colorent tous bien ; ils ne sont pas granuleux ; il n'y en a que peu qui soient contenus dans les noyaux leucocytaires. (Pl. IV, fig. 8 et 9.) Les cellules épithélioïdes sont très nettes ; leur corps cellulaire, qui, nous l'avons vu, n'est que de la fibrine rétractée, a ses contours bien limités.

LAPIN I. — Le dernier lapin, enfin, meurt spontanément le 26 décembre (21<sup>e</sup> jour).

Dans sa courbe de température (fig. 9) on note les deux élévations, le 4<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour, et un refroidissement rapide le dernier jour. On peut voir comme l'amaigrissement est considérable pendant les derniers jours.

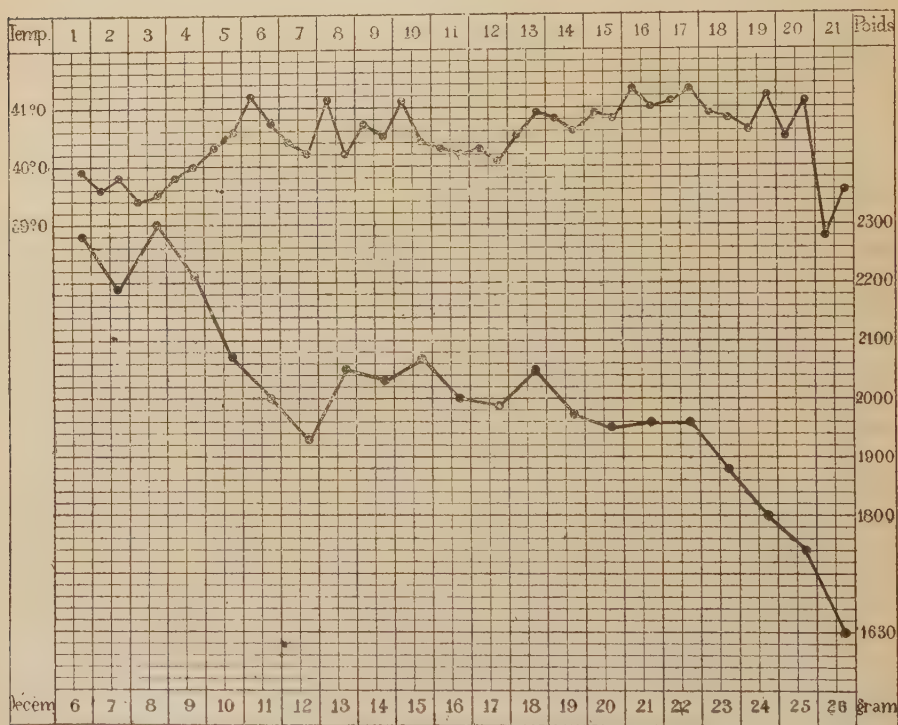


Fig. 9.

L'autopsie nous montre les lésions déjà décrites plus haut (p. 251). La rate pèse 5 grammes, le foie est hypertrophié, la moelle des os est très congestionnée.

Nous ne reviendrons pas sur l'examen des coupes des organes, que nous avons déjà fait plus haut. (Pl. IV, fig. 10 et 11 et pl. VI, fig. 18 et 19.)

Signalons seulement ici ce fait curieux que dans la moelle des os, dont nous avons fait des préparations colorées avec tous nos lapins sacrifiés, ce n'est que chez ce dernier animal que



nous avons pu constater un grand nombre de bacilles. Chez tous les autres, il fallait beaucoup chercher pour en trouver 2 ou 3 par lamelle. Il semble donc que la généralisation de la tuberculose dans la moelle des os ne se fait que tout à fait dans les derniers jours de la maladie.

## V.

Ainsi, nous donnons à nos lapins, par l'injection intraveineuse de cultures sur milieux glycélinés, une forme de tuberculose toute particulière dans sa marche, sa durée et ses lésions.

Les bacilles inoculés s'arrêtent surtout dans les capillaires de la rate et du foie (près des espaces porte). Là, ils déterminent la formation d'un petit coagulum de fibrine, dans lequel ils se multiplient jusqu'au 5<sup>e</sup>-7<sup>e</sup> jour, sans qu'il paraisse y avoir de réaction du côté de l'organisme infecté, ni élévation de température, ni émigration de cellules.

Dès la fin de la première semaine, on observe une prolifération active des cellules de la rate et des leucocytes libres dans les vaisseaux, concordant avec une élévation de la température des animaux. Dans le foie, les colonies de bacilles sont alors entourées par des cellules migratrices, les phagocytes de M. Metchnikoff; on observe ainsi la formation de petits nodules qui dilatent les capillaires aux points où ils se trouvent. Ça et là, on voit des cellules migratrices remplies de bacilles, libres dans les capillaires. A aucun moment, on n'observe une multiplication karyokinétique ou une dégénérescence des cellules hépatiques.

Vers le milieu de la deuxième semaine, presque tous les bacilles sont contenus dans les cellules où ils continuent à proliférer activement. Sous l'action très probable d'une diastase qu'ils sécrètent, on voit les leucocytes qui les portent s'entourer d'une petite coque de fibrine qui se rétracte autour d'eux en leur donnant l'aspect de cellules épithéliales (formation des cellules épithélioïdes). Bientôt un certain nombre de leucocytes sont entièrement détruits par les bacilles, en sorte que ceux-ci deviennent de nouveau libres.

C'est alors que les phagocytes reviennent à la charge, mais cette fois en plus grand nombre et comme avec une nouvelle tactique : ils se massent en demi-cercle auprès de la colonie de bacilles et provoquent la rétraction de la fibrine et la délimitation

nette du débris granuleux dans lequel se trouve la colonie ; en un mot, la cellule géante est formée.

Ce phénomène a lieu à la fin de la deuxième semaine et au commencement de la troisième ; il est accompagné d'une nouvelle et forte élévation de la température.

Mais les animaux sont épuisés et meurent toujours avant que le tubercule ait commencé à se caséifier.

A l'autopsie, nous le répétons, aucun tubercule apparent, mais seulement une rate énorme et un foie très hypertrophié.

## VI.

La méthode que nous avons suivie dans cette étude nous a permis d'éclaircir plusieurs points encore controversés dans la formation du tubercule, notamment en ce qui concerne le rôle des leucocytes et la formation des cellules épithélioïdes. S'il est en effet souvent fort difficile d'interpréter des lésions anatomiques achevées, il en est autrement lorsqu'on les voit se développer dans toutes leurs phases et cela dans les divers organes. Ces conditions favorables, réalisées dans nos observations, nous permettent d'affirmer, contrairement à l'opinion de M. Baumgarten, le rôle important que jouent les leucocytes dans la formation des tubercules. De plus, dans nos examens en série, nous avons suivi, de la façon la plus nette, la transformation des leucocytes en cellules épithélioïdes : les phases de cette transformation, ainsi que celles de la production des cellules géantes, peuvent se lire sur les figures jointes à ce mémoire. Nous pouvons ainsi confirmer l'opinion avancée par MM. Koch et Cornil à ce sujet.

Les conclusions que nous avons tirées de l'étude anatomique qui précède ne se rapportent rigoureusement qu'à l'évolution du tubercule dans les conditions où nous nous sommes placé ; c'est-à-dire dans le cas de l'injection intraveineuse de bacilles d'une virulence donnée et que nous avons définie pour le lapin. Elles nous paraissent cependant pouvoir s'étendre aux tubercules généralisés qui suivent l'inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale de matière tuberculeuse. Les bacilles se multiplient d'abord au point d'inoculation. Ils pénètrent ensuite dans les globules blancs qui les transportent dans les divers organes par

les voies lymphatique et sanguine. Là où s'arrêtent ces leucocytes commence le processus que nous avons décrit et qui aboutit à la formation du tubercule typique.

## EXPLICATION DES PLANCHES.

### PL. II.

Fig. 1. — Foie du lapin A, sacrifié 2 jours après une inoculation intraveineuse d'une culture de tuberculose (G = 125).

*a*, veine hépatique; — *b*, espace périportal avec les vaisseaux porte, hépatique et biliaires.

Fig. 2. — Foie du même lapin à un grossissement de 660.

*a*, capillaire; — *b*, cellule hépatique; — *c*, bacilles arrêtés sur la paroi du capillaire par un petit coagulum de fibrine.

Fig. 3. — Foie du lapin B, sacrifié le 5<sup>e</sup> jour (G = 660).

*a*, capillaire; — *b*, cellule hépatique; — *cc*, colonies de bacilles dans un petit coagulum fibrineux.

Fig. 4. — Foie du lapin D, sacrifié le 9<sup>e</sup> jour (G = 200).

*a*, veine hépatique; — *bb*, accumulation de leucocytes, et leucocytes libres dans les capillaires.

### PL. III.

Fig. 5. — Foie du lapin D, sacrifié le 9<sup>e</sup> jour (G = 660).

*a*, accumulation de leucocytes autour des bacilles dans un capillaire dilaté; — *bb*, leucocytes libres contenant des bacilles; — *cc*, leucocytes libres sans bacilles.

Fig. 6. — Foie du lapin G, sacrifié le 15<sup>e</sup> jour (G = 660).

*a a*, capillaires; — *bb*, leucocytes avec leur coque fibrineuse déjà bien formée; — *c*, colonie de bacilles qui a détruit un leucocyte et qui est entourée de nouvelles cellules migratrices.

Fig. 7. — Foie du lapin H, sacrifié le 17<sup>e</sup> jour (G = 200).

*a*, veine hépatique; — *b, b*, tubercules confluent.

### PL. IV.

Fig. 8. — Foie du lapin H, sacrifié le 17<sup>e</sup> jour (G. = 660).

*aa*, capillaires; — *b*, débris fibrinoïde granuleux avec bacilles; — *c*, groupe de cellules migratrices agglomérées à aspect souvent épithélioïde.

Fig. 9 — Foie du même lapin H (G = 660).

*aa*, capillaires avec de nombreuses cellules migratrices libres à aspect souvent épithélioïde; — *b*, cellule géante bien limitée avec ses bacilles; — *c*, un des noyaux leucocytaires de la cellule géante *b*.

Fig. 10. — Foie du lapin I, mort spontanément le 21<sup>e</sup> jour ( $G = 200$ ).

*aa*, tubercules confluents; — *b*, capillaires avec de nombreux leucocytes libres; — *c*, cellules hépatiques.

Fig. 11. — Foie du même lapin J, à un grossissement de 340.

*a*, capillaire dilaté avec cellules épithélioïdes et bacilles; — *b*, cellules hépatiques; — *cc*, cellules géantes.

#### Pl. V.

Fig. 12. — Rate du lapin A, sacrifié le 3<sup>e</sup> jour ( $G = 450$ ).

*a*, capsule de la rate; — *b*, corpuscule de Malpighi; — *c*, vaisseau central du corpuscule de Malpighi; — *d*, pulpe splénique.

Fig. 13. — Rate du lapin D, sacrifié le 9<sup>e</sup> jour ( $G = 125$ ).

*a*, corpuscule de Malpighi; — *b*, vaisseau central du corpuscule de Malpighi; — *cc*, nodules de prolifération dans la pulpe splénique; — *d*, pulpe splénique.

Fig. 14. — Rate du même lapin D, à un grossissement de 660.

*a*, nodule de la prolifération dans la bulbe splénique; — *b c d e f g h*, cellules spléniques en karyokinèse; — *i*, capillaire.

Fig. 15. — Rate du lapin E, sacrifié le 11<sup>e</sup> jour ( $G = 660$ ).

*aa*, cellules spléniques; — *b*, bacilles libres; — *cc*, leucocytes avec des bacilles.

#### Pl. VI.

Fig. 16. — Rate du lapin G, sacrifié le 15<sup>e</sup> jour ( $\bar{G} = 200$ ).

*aa*, cellules spléniques déjà assez espacées; — *bb*, nodules de prolifération; — *cc*, tubercules naissants.

Fig. 17. — Rate du lapin H, sacrifié le 17<sup>e</sup> jour ( $G = 125$ ).

*a*, corpuscule de Malpighi; — *bb*, tubercules; — *c*, cellules spléniques espacées.

Fig. 18. — Rate du lapin I, mort spontanément le 21<sup>e</sup> jour ( $G = 200$ ).

*aa*, tubercules avec bacilles; — *b*, pulpe splénique.

Fig. 19. — Rate du même lapin I, à un grossissement de 660.

*a*, capillaire avec leucocytes épithélioïdes et bacilles libres; — *b*, tubercule; — *cc*, cellules géantes.

---



# INFLUENCE DES VAPEURS D'ACIDE FLUORHYDRIQUE SUR LES BACILLES TUBERCULEUX,

Par MM. J. GRANCHER et P. CHAUTARD.

---

Nous avons étudié :

1° L'influence de l'absorption de vapeurs d'acide fluorhydrique par les voies respiratoires sur l'évolution de la tuberculose conférée aux lapins par inoculation intra-veineuse.

2° L'action de l'acide fluorhydrique sur les cultures de tuberculose, *in vitro*.

L'exposé de nos recherches comprend donc naturellement deux chapitres, subdivisés en trois parties consacrées : la première à la description des dispositions expérimentales, la deuxième à la relation des expériences, la troisième aux conclusions.

## I. — INFLUENCE DE L'ABSORPTION DE L'ACIDE FLUORHYDRIQUE PAR LES VOIES RESPIRATOIRES.

*Dispositions expérimentales.* — Pour soumettre nos animaux à des inhalations méthodiques de mélanges titrés d'air et de vapeur d'acide fluorhydrique, nous avons fait choix des dispositions suivantes :

Le lapin en expérience est placé, dans sa cage, sous une grande cloche de verre rodée et bitubulée de 70 litres de capacité. Cette cloche est rendue parfaitement adhérente au plan de verre sur lequel elle repose par l'interposition d'un peu de graisse, de sorte que l'accès de l'air dans la cloche et sa sortie ne peuvent se faire que par les tubulures.

L'une de ces tubulures (A) est en communication avec un aspirateur qui détermine un appel d'air de vitesse constante. Pour obtenir ce résultat, nous avons légèrement modifié la trompe de Bunsen, comme l'indique la figure 1. L'eau arrive dans le réservoir R par le tube T et elle prend, dans ce réservoir, le niveau du trop-plein T'. Quelles que soient les variations de la pression dans les conduites, ce niveau reste le même, et, par

suite, l'aspiration est toujours produite par une même colonne d'eau HH, limitée en haut par le niveau de l'eau dans le réservoir, et, en bas, par l'orifice du tube de déversement. La chute d'eau étant constante, l'appel d'air l'est aussi.

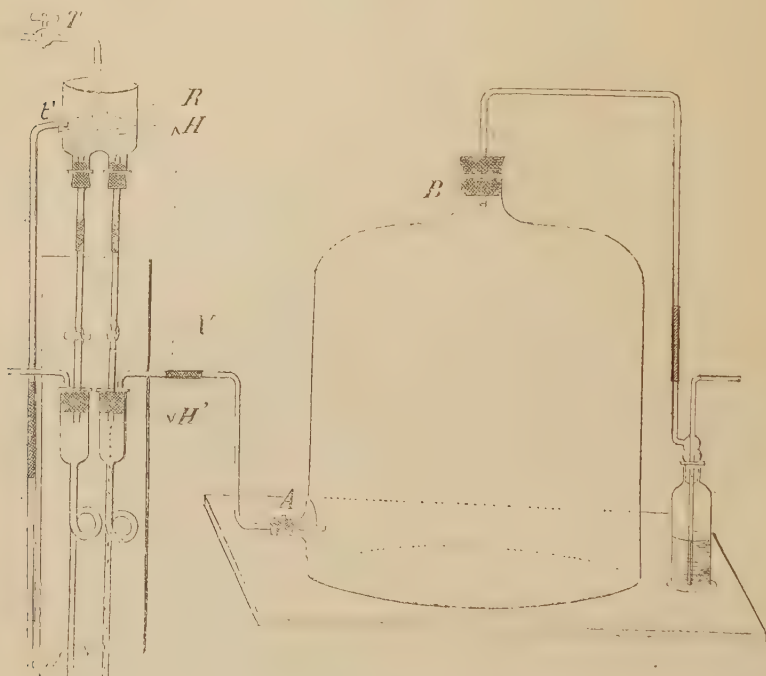


Fig. 1.

On peut à volonté diminuer ou augmenter cet appel d'air en ouvrant ou fermant le robinet V qui règle le débit de l'eau dans la trompe. Le volume d'air qui passe dans l'appareil est mesuré au moyen d'un compteur à expériences. Dans nos recherches, il donnait le plus souvent 60 à 70 litres à l'heure.

La deuxième tubulure B est en communication avec un flacon laveur dans lequel l'air barbotte, avant son entrée dans la cloche, dans la dissolution d'acide fluorhydrique qu'on veut expérimenter. Ce flacon a été enduit, au préalable, d'une mince couche de paraffine qui préserve ses parois de l'action de l'acide fluorhydrique.

*Expérience I.* — Le 6 janvier 1888, six lapins reçoivent dans la veine de l'oreille 1<sup>re</sup> de bouillon de veau stérilisé contenant en

suspension une culture pure de tuberculose ensemencée le 28 décembre 1887.

Deux de ces animaux sont réservés comme témoins; les quatre autres ont respiré, dans l'appareil ci-dessus décrit, pendant deux heures chaque jour, de l'air qui avait traversé une dilution à 10 % d'acide fluorhydrique du commerce <sup>1</sup>.

Les deux témoins sont morts le même jour, le 29 janvier.

Deux des lapins soumis aux inhalations de vapeurs d'acide fluorhydrique sont morts le 27 janvier.

Le troisième est mort le 29 et le quatrième le 30 janvier. Tous ces animaux étaient porteurs des mêmes lésions : Rate tuméfiée, foie décoloré, muscade, poumons congestionnés. Pas de tubercules apparents. Mais l'examen microscopique fait voir que le foie, la rate, le poumon, le foie surtout, contiennent une grande quantité de bacilles tuberculeux, et de nombreux tubercules élémentaires disposés à la périphérie du lobule hépatique.

Tous les lapins avaient perdu dans les derniers jours de leur vie une grande quantité de leur poids, variable de 250 à 515 grammes.

*Conclusion.* — Dans cette expérience, l'action des vapeurs d'acide fluorhydrique a été nulle.

Mais on pouvait attribuer cet insuccès à la trop forte dilution de l'acide employé, nous avons donc fait une nouvelle expérience.

*Expérience II.* — Le 30 janvier, six lapins reçoivent, chacun, dans la veine de l'oreille 1<sup>cc</sup> de culture de tuberculose ensemencée le 6 janvier, et mise en suspension dans du bouillon stérilisé.

Deux de ces animaux sont conservés comme témoins. Les quatre autres respirent, chaque jour pendant deux heures, l'air de la cloche mélangé de vapeurs d'acide fluorhydrique. Le titre de la dilution employée était de 40 % pour les deux premiers lapins et de 60 % pour les deux derniers.

Les lapins témoins sont morts le 14 février.

Les deux lapins qui ont respiré les vapeurs d'acide fluorhydrique à 40 % sont morts l'un le 12, l'autre le 14 février.

Les deux lapins qui ont respiré les vapeurs d'acide fluorhydrique à 60 % sont morts l'un le 13, l'autre le 14 février.

1. L'acide fluorhydrique du commerce dont nous nous sommes servis contient 44 % d'H Fl gazeux pur.

Les lésions trouvées à l'autopsie sont les mêmes chez les témoins et les animaux traités. C'est le tubercule microscopique du foie, de la rate et du poumon.

*Conclusion.* — Dans cette seconde expérience *l'action des vapeurs d'acide fluorhydrique sur l'évolution de la tuberculose expérimentale a été nulle.*

## II. — ACTION DE L'ACIDE FLUORHYDRIQUE SUR LES CULTURES DU BACILLE TUBERCULEUX.

On peut objecter à ces premières expériences que le mode d'inoculation choisi (l'inoculation intra-veineuse) est, de tous, le moins favorable à l'action utile de vapeurs médicamenteuses ; car l'infection directe du sang, qui retentit d'abord sur le foie et la rate, et secondairement sur le poumon, semble *a priori* peu justiciable d'une thérapeutique dont l'effort principal porte sur la surface des voies respiratoires.

Nous avons donc recherché si les vapeurs d'acide fluorhydrique, mises en contact direct avec une culture pure de tuberculose, étaient capables de tuer les bacilles de cette culture.

*Dispositions expérimentales.* — Un fragment de culture pure de tuberculose sur peptone gélosée et glycinée est délayé dans 10<sup>cc</sup> d'eau stérilisée, et introduit dans une pipette Pasteur modifiée par l'adjonction de deux tubes plongeants (fig. 2). La pipette

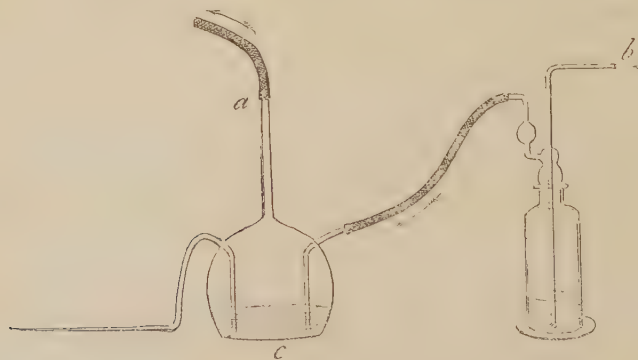


Fig. 2.

est alors réunie d'une part à l'aspirateur déjà décrit, d'autre part à un flacon laveur dans lequel vient barbotter l'air qui doit la traverser. Dans ce flacon *b*, on verse 50<sup>cc</sup> d'une dissolution aqueuse d'acide fluorhydrique au titre que l'on se propose d'expérimenter.



Ainsi que le représente la figure 2, l'aspiration se fait en *a*, et l'air entré en *b* se charge de vapeurs d'acide fluorhydrique et barbotte dans la pipette *c*, qui contient la culture tuberculeuse diluée. Il suffit de régler avec soin le débit de la trompe pour éviter la mousse et le mouillage du tampon de coton qui ferme le tube de la pipette.

*Expérience I.* — Dans quatre pipettes disposées ainsi, nous faisons passer pendant une heure et demie un courant d'air, réglé à 50 litres à l'heure environ, et traversant au préalable des flacons laveurs qui contiennent des dilutions d'acide fluorhydrique du commerce aux titres : 10 %, 20 %, 40 %, 60 %.

Ceci fait, nous prélevons dans chaque pipette 1<sup>cc</sup> de son contenu, et nous l'injectons dans la veine de l'oreille d'un lapin. Un second lapin *témoin* reçoit la même quantité de la même culture, ou mieux, de la même dilution, qui n'a pas été soumise à l'action des vapeurs d'acide fluorhydrique.

Ainsi, 8 animaux ont été inoculés, 4, servant de témoins, avec une culture pure diluée dans l'eau stérilisée, et 4 avec la même culture après action des vapeurs d'acide fluorhydrique.

Les inoculations ont été faites le 10 février.

#### PREMIÈRE SÉRIE.

Vapeurs d'acide fluorhydrique, titré à 10 %.	{ Le témoin meurt le 27 février, Le lapin d'essai meurt le 2 mars.
---	---

#### DEUXIÈME SÉRIE.

Vapeurs d'acide fluorhydrique, titré à 20 %.	{ Le témoin meurt le 1 <sup>er</sup> mars. Le lapin d'essai meurt le 4 mars.
---	---

#### TROISIÈME SÉRIE.

Vapeurs d'acide fluorhydrique, titré à 40 %.	{ Le témoin meurt le 2 mars. Le lapin d'essai meurt le 3 mars.
---	---

#### QUATRIÈME SÉRIE.

Vapeurs d'acide fluorhydrique, titré à 60 %.	{ Le témoin meurt le 29 février. Le lapin d'essai meurt le 4 mars.
---	---

*Conclusion.* — De cette première série d'expériences on peut conclure que l'action directe des vapeurs d'acide fluorhydrique sur le bacille tuberculeux est réelle, puisque les animaux d'essai sont tous morts un, trois et quatre jours après les témoins, mais que cette action est faible, puisque la survie a été très courte.

Les huit animaux autopsiés portaient toujours les mêmes lésions microscopiques qu'on retrouve constamment dans ce mode d'inoculation.

*Expérience II.* — Comme on pourrait attribuer l'insuccès de ces expériences à une trop grande dilution de l'acide fluorhydrique et à une trop faible durée d'action de ses vapeurs sur la culture du tubercule, nous avons refait la même expérience dans les conditions suivantes :

Les dilutions d'acide fluorhydrique introduites dans les flacons laveurs ont été de 40 ‰, 60 ‰, 80 ‰, et enfin l'acide pur du commerce <sup>1</sup>.

De plus, nous avons prolongé le barbotage pendant quatre heures et demie.

Puis, le 7 mars, nous avons procédé à l'inoculation de six lapins, deux servant de témoins, chacun des quatre autres recevant dans la veine de l'oreille 1<sup>re</sup> de culture traitée par les vapeurs de l'acide fluorhydrique aux titres sus-indiqués.

Les deux témoins meurent, l'un le 20, l'autre le 24 mars :

Le lapin d'essai à 40 ‰ meurt le 2 avril ;

Le lapin d'essai à 60 ‰ meurt le 3 avril ;

Le lapin d'essai à 80 ‰ meurt le 16 avril ;

Le lapin d'essai à l'acide pur est sacrifié le 3 mai. Il est encore vivant ce jour-là, mais est très maigre et pèse 1,650<sup>gr</sup> au lieu de 2,100<sup>gr</sup>, son poids initial. Sa rate contient quelques tubercules miliaires apparents, son foie est muscade, son poumon contient de nombreux groupes de tubercules miliaires. Tous les autres animaux ont succombé avec la lésion de la tuberculose microscopique.

*Conclusion.* — De cette seconde série d'expériences, on peut conclure que l'action directe et prolongée des vapeurs d'acide fluorhydrique sur le bacille tuberculeux diminue sa virulence, mais ne le tue pas.

1. La culture dans laquelle a passé, pendant 4 heures et demie, un courant d'air barbotant dans 50<sup>cc</sup> d'acide fluorhydrique du commerce dilué à 40 ‰, a retenu 0<sup>gr</sup>,041 d'acide gazeux pur, soit 4,6 p. 1000.

La culture traitée par la dilution à 60 ‰ en a retenu 0<sup>gr</sup>,107, soit 4,3 p. 1000.

La culture traitée par la dilution à 80 ‰ en a retenu 0<sup>gr</sup>,213, soit 8,5 p. 1000.

La culture traitée par l'acide concentré du commerce a retenu 0<sup>gr</sup>,903 d'acide, soit 36 p. 1000.

Dans cette expérience, l'action des vapeurs d'acide fluorhydrique a été proportionnelle à la concentration de l'acide employé. Plus cette concentration a été grande, et plus les animaux ont résisté. Le lapin inoculé après action des vapeurs d'acide fluorhydrique pur a survécu deux mois environ, et aurait peut-être vécu encore une ou deux semaines. Cependant, il était tuberculeux à l'autopsie. Les vapeurs d'acide fluorhydrique pur, mises pendant plus de quatre heures en contact direct avec une culture de tuberculose, n'ont donc pas réussi à tuer tous les bacilles de cette culture. Or, ces vapeurs, malgré la paraffine protectrice, avaient attaqué le verre de la pipette Pasteur, qui contenait la culture essayée, et formé une grande quantité d'acide hydrofluosilicique, et c'est un liquide trouble, blanchi par cet acide, que nous avons injecté dans l'oreille de notre quatrième lapin.

La résistance des bacilles tuberculeux aux vapeurs d'acide fluorhydrique est donc bien plus grande qu'on ne pouvait le supposer, d'après les expériences de M. H. Martin, qui a vu qu'une trace presque impondérable,  $\frac{1}{10000}$ ,  $\frac{1}{8000}$  d'acide fluorhydrique du commerce, ajoutée à un milieuensemencé de tubercules, empêche le développement de la culture.

Il semble aussi que ces expériences n'autorisent pas toutes les espérances qu'a fait naître l'observation de cas favorables dans l'espèce humaine, à moins que, par une action indirecte sur les sécrétions et sur la nutrition, les vapeurs d'acide fluorhydrique n'influencent favorablement la marche de la tuberculose. Nous ne croyons pas qu'on puisse légitimement espérer atteindre et détruire, au plus profond de l'économie, par les vapeurs de l'acide fluorhydrique, le bacille tuberculeux, que ces mêmes vapeurs atténuent, mais ne tuent pas *in vitro*, après un contact prolongé pendant plus de quatre heures. Mais toutes les tentatives sont légitimes pour combattre l'agent de la phtisie pulmonaire, et les vapeurs d'acide fluorhydrique, qui sont très bien supportées par la plupart des malades, sont, en somme, un moyen d'atténuation, sinon de destruction du bacille tuberculeux. C'est déjà quelque chose.

---

# ÉTUDE SUR LES FORMES FURIEUSE ET PARALYTIQUE DE LA RAGE CHEZ LE LAPIN,

PAR M. HELMAN.

---

Dans son zèle éclairé pour les recherches scientifiques qui, comme celles de M. Pasteur, sont fécondes pour le bien de l'humanité, S. A. Mgr le prince d'Oldenbourg a créé, à ses frais, un Institut antirabique à Saint-Pétersbourg, et l'a doté de façon à y permettre l'étude de beaucoup de problèmes. J'en ai abordé quelques-uns, à la solution desquels j'ai consacré jusqu'ici environ 2,500 animaux (chiens, lapins, singes, chats, cobayes, rats, loups, chevaux, chèvres, pigeons, canards). Je ne parlerai pour aujourd'hui que du problème des relations entre les deux formes typiques de la rage chez les lapins, la forme furieuse et la forme paralytique.

On connaît depuis longtemps les deux formes chez le chien. On sait aussi, par les travaux de M. Pasteur et de ses collaborateurs, que l'on peut passer par inoculation de l'une de ces formes à l'autre, et qu'il faut dès lors les considérer comme produites par un seul et même virus. Toutefois, de faibles doses de virus, introduites par trépanation ou par injections sous-cutanées, donnent le plus souvent la rage furieuse; de fortes doses, surtout quand elles sont introduites par injections sous-cutanées ou intraveineuses, donnent de préférence la forme paralytique. On est donc conduit à croire que les symptômes rabiques dépendent, non du virus lui-même, mais de la nature des points du système nerveux où il se localise et se cultive.

Sur les lapins, on est arrivé depuis longtemps, au laboratoire de M. Pasteur, à une forme paralytique régulière. La rage furieuse n'y apparaît plus qu'exceptionnellement, après avoir été plus fréquente dans les premiers passages. Cette stabilité ne tiendrait-elle pas à ce qu'une longue série de cultures, faites toujours dans les mêmes conditions et dans le même sens, en prenant



toujours pour point de départ des moelles de lapin mort de rage paralytique, ont donné des allures constantes à une ou plusieurs des qualités du virus, sans aller pourtant jusqu'à en changer la nature. C'est avec cette idée que cadrent le mieux et s'interprètent le plus nettement les faits qu'il me reste à exposer.

Le 20 novembre 1885, j'inoculai par trépanation, à trois lapins, la moelle d'un chien incontestablement enragé d'après son autopsie, et qui avait mordu son maître, un officier qui depuis a subi avec succès le traitement préventif. Un de ces lapins mourut d'une maladie probablement étrangère à la rage, le 7<sup>e</sup> jour après l'inoculation. Les deux autres moururent de la rage furieuse qui éclata chez l'un après 11 jours, chez l'autre après 26 jours, et les emporta le 13<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour après l'inoculation.

Le 4 décembre, j'inoculai par trépanation à un autre lapin la moelle de celui qui avait eu une inoculation de 11 jours. Le lapin du second passage fut atteint le 11<sup>e</sup> jour et mourut le 12.

Ainsi se trouvait commencée une série que j'ai poussée aujourd'hui

P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	11	11	23	12	14	13	9	10	10	8
M	13	12	31	16	16	16	11	13	14	10
V	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t.s.c
P	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I	10	14	21	11	15	11	8	12	9	9
M	13	16	23	13	16	13	10	12	11	11
V	t <sup>1</sup>	sc	sc	t	it <sup>2</sup>	t	t	t	t	t
P	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
I	17	11	11	12	12	9	9	10	10	11
M	19	13	14	13	13	10	11	11	11	13
V	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t
P	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
I	11	11	17	29	12	16	9	8	10	15
M	13	12	19	31	14	19	12	11	12	16
V	t	t	im <sup>3</sup>	t	t	t	t	t	t	« <sup>4</sup>
P	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
I	13	10	12	15	11	11	9	10	9	11
M	14	13	13	16	13	13	11	12	11	14
V	t	t	t	« <sup>5</sup>	t	« <sup>5</sup>	t	t	t	t
P	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
I	11	11	10	9	8	10	10	12	11	11
M	12	14	11	11	12	13	12	13	14	13
V	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t

1. 0<sup>e</sup>. 4. — 2. 1<sup>e</sup>. — 3. 0<sup>e</sup>. 8. — 4. Dans l'humeur aqueuse. — 5. Dans la queue.

d'hui au 60<sup>e</sup> passage, et dont l'histoire abrégée se trouve contenue dans le tableau précédent, dans lequel les gros chiffres de la ligne horizontale P sont les numéros des passages. La ligne I donne les durées d'incubation, la ligne M la durée de la survie après l'inoculation. Les modes d'inoculation sont indiqués en abrégé dans la ligne V, où *t* signifie trépanation, *sc*, sous-cutanée, *it* et *im* intratrachéale et intramusculaire.

J'ai, comme on peut le voir sur ce tableau, employé les modes d'inoculation les plus divers. J'ai fait varier les doses, et suis même allé jusqu'à inoculer par trépanation 0<sup>cc</sup>,25 et par injection sous-cutanée 3<sup>cc</sup> de moelle délayée dans du bouillon stérilisé. J'ai pris mes virus tour à tour dans le bulbe et la moelle épinière, et j'ai fait varier l'âge et la race de mes lapins. J'ai eu beau modifier de toutes les façons possibles les conditions de l'inoculation. *tous ces lapins sont morts sans exception de la rage furieuse*, et le transport de ce virus sur le chien ou le cobaye n'a rien changé à la nature de son action.

Voici, en regard de ce fait, une autre série de résultats.

Le 20 mai, j'ai inoculé un lapin par injection sous-cutanée et 2 autres lapins par injection sous-cutanée et par trépanation, avec le bulbe d'un lapin du 12<sup>e</sup> passage, inoculé le 4 mai sous la peau, qui avait eu la rage furieuse, mais avait présenté avant la mort un état paralytique prolongé. Les deux lapins trépanés furent atteints les 30 et 31 mai d'une forme rabique mixte. Ils avaient de l'agitation, et leur train de devant était resté actif pendant que le train de derrière était paralysé.

Le 31 mai, avec la moelle d'un de ces lapins, j'en inoculai par trépanation deux autres qui succombèrent tous deux à la rage paralytique avec des durées d'incubation de 8 à 11 jours. J'arrivai ainsi à embrancher sur la série principale une autre série, allant du 11<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> passage de la première, et dont le tableau suivant résume l'histoire :

P	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I	14	10	8	11	9	11	9	9	8
M	16	11	9	13	11	15	12	12	12
V	sc	t	t	t	t	t	t	t	t

Dans cette série, le 12<sup>e</sup> passage avait, comme nous venons

de le voir, présenté la rage furieuse ; le 13<sup>e</sup> la rage mixte ; *tous les autres ont été des cas de rage paralytique, sans aucun cas de rage furieuse*. On peut même remarquer en même temps que les durées d'incubation de cette forme paralytique sont devenues plus régulières que dans la série précédente et oscillent entre 8 et 9 jours.

Les deux séries semblent donc rester très distinctes, et le point de bifurcation est aussi très net. C'est en effet le 3<sup>e</sup> lapin inoculé le 20 mai sous la peau, en même temps que les deux animaux qui ont servi à constituer la série paralytique, qui a servi à continuer la série de la rage furieuse, et qui figure au 13<sup>e</sup> passage du grand tableau de la p. 273. Ce lapin mourut de rage furieuse, et sa moelle servit à trépaner un autre lapin du 14<sup>e</sup> passage qui mourut aussi de la rage furieuse. Pour ne plus sortir de cette forme je n'ai eu que deux précautions à prendre : 1<sup>o</sup> éliminer avec soin tous les lapins qui se trouvaient accidentellement atteints de la forme mixte dont j'ai parlé plus haut, et n'employer comme lapins de passage que ceux qui avaient la rage furieuse bien caractérisée : 2<sup>o</sup> quand les deux lapins qu'on inoculait d'ordinaire à chaque passage étaient tous deux atteints de la rage à forme mixte, continuer la série de la rage furieuse avec des lapins inoculés à part avec des doses très faibles de virus, ayant dès lors une incubation très longue, mais qui, dans ces conditions, ont tous invariablement la forme furieuse.

L'incubation, chez les lapins ainsi inoculés, a parfois une durée très longue. En 1886, j'ai communiqué à M. Pasteur l'histoire de deux cas dans lesquels elle avait été de 3 et 6 mois. Plus tard, j'ai vu un lapin du 8<sup>e</sup> passage, inoculé par trépanation le 16 mars 1886, tomber malade le 6 janvier 1887, après 9 mois et 20 jours, et mourir le 8 janvier avec tous les caractères de la rage furieuse. L'animal est inquiet, ses oreilles sont frémissantes, il gratte le sol avec ses pattes, se jette sur les parois de sa cage ou sur ses compagnons, tombe, crie, se relève, manifeste une vive excitation sexuelle, fait des bonds désordonnés pour sortir de sa cage, et ces périodes d'agitation alternent avec des périodes de tranquillité relative jusqu'à la mort, qui a lieu généralement le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour après l'apparition des premiers symptômes rabiques. La raideur cadavérique suit d'ordinaire immédiatement la mort.

Quant à l'origine de cette forme furieuse que j'ai réussi à conserver pure, il faut la chercher dans la forme de la rage du chien qui avait servi de point de départ. Cet animal, incontestablement atteint de rage furieuse, était mort le 18 novembre, dans une crampe, brusquement, et sans avoir présenté aucune paralysie du train de derrière. Cette paralysie est d'ordinaire comptée comme un des symptômes terminaux de la rage furieuse. Depuis qu'il existe ici un Institut antirabique où on conduit presque tous les chiens ayant mordu quelqu'un, j'ai eu souvent l'occasion d'observer des cas de rage furieuse. J'ai toujours vu la mort arriver sans paralysie préalable du train de derrière, soit pendant un accès, le chien ayant encore dans la gueule un des barreaux de sa cage, soit dans une période de calme succédant à une période d'excitation violente. La durée de la maladie est courte, 2 à 4 jours, et la raideur cadavérique suit immédiatement la mort. Les lapins inoculés avec le virus de ces chiens ont presque tous la forme furieuse, tandis qu'il n'y a que 50/10 environ de rages furieuses chez ceux qu'on inocule avec le virus ordinaire de la rage des rues.

La forme furieuse peut être, dans certains cas, donnée au lapin par inoculation de la bave, dans d'autres par la morsure d'un chien enragé.

Les propriétés du virus fixe de la rage furieuse sont, d'ailleurs, les mêmes que celles du virus fixe de la rage paralytique. La virulence des moelles disparaît en 24 heures, quand on les dessèche à 35-40°; elle persiste de 3 à 4 jours à 23-25°. Ces moelles ne donnent non plus aucun développement dans les bouillons de culture. On peut conférer l'immunité aux chiens en leur injectant sous la peau les moelles virulentes de la forme furieuse, comme celles de la forme paralytique.

Les deux virus semblent, en résumé, aussi peu distincts chez le lapin, qu'ils le sont chez le chien, mais il n'en est pas moins possible de cultiver, à part et en série, la forme furieuse et la forme paralytique. M. Pasteur, qui cherchait à obtenir un virus renforcé, à période d'incubation très courte, est arrivé exclusivement à la forme paralytique, dont l'évolution est, en effet, en moyenne plus rapide que celle de l'autre. Par un autre mode de sélection, je suis arrivé, de mon côté, à conserver la forme furieuse.



En songeant que, dans les inoculations faites à l'extrémité d'un membre, la paralysie apparaît d'ordinaire, tout d'abord, sur le membre inoculé, on est conduit à penser que le virus de la forme paralytique se développe plus rapidement dans les nerfs moteurs, tandis que le virus de la forme furieuse préfère la substance des nerfs sensitifs. C'est une idée en faveur de laquelle on pourrait invoquer d'autres considérations, mais que je me borne à mentionner.

---

## DE L'ABSENCE DE GERMES VIVANTS DANS LES CONSERVES,

PAR M. A. FERNBACH,  
Préparateur à la Sorbonne.

---

Dans un travail sur l'*action toxique des conserves*, présenté récemment à la Société de médecine publique (25 janvier 1888), et publié dans la *Revue d'hygiène* (t. X, p. 107), M. Poincaré dit avoir trouvé dans des boîtes de conserves alimentaires, à leur ouverture, une quantité considérable de microbes vivants (p. 114, ligne 22). Le fait aurait une grande importance, s'il était général. Il y aurait lieu, en effet, de se demander à quoi est due la conservation non douteuse des matières contenues dans ces boîtes. Elles sont un excellent aliment pour les microbes, ainsi qu'en témoigne leur rapide altération lorsqu'elles arrivent à l'air; sitôt envahies, elles changent tellement de goût, qu'on ne saurait admettre qu'elles aient été, en boîtes closes, la proie des microbes. Comment ceux que M. Poincaré dit y avoir rencontrés auraient-ils pu se maintenir vivants sans agir?

Il faudrait, pour expliquer ce fait, revenir aux anciennes idées d'Appert et de Gay-Lussac, et invoquer l'absence d'oxygène dans les boîtes; mais cet argument, dont M. Chamberland nous a appris tout récemment à préciser la valeur, ne s'applique qu'aux aérobies, et n'explique nullement l'absence de développement et d'action des anaérobies. Les germes de ces derniers

sont certainement tués, puisqu'ils ne se développent pas ; mais la question est plus douteuse pour les aérobies, et il y avait lieu, à leur sujet, de se demander tout d'abord si l'assertion de M. Poincaré était toujours vérifiée.

Mes expériences ont porté sur 28 boîtes de conserves de légumes et sur 10 boîtes de conserves de viande. Ces boîtes avaient les origines les plus diverses, et avaient évidemment, au moment de leur ouverture, les âges les plus variés. Il est inutile d'indiquer ici les noms des fabricants ; je me contente de dire que je me suis adressé à quelques-unes des marques citées par M. Poincaré dans son travail. Les conserves de viande étaient, avant l'ouverture, chauffées au bain-marie pendant 10 minutes, à 30-35°, afin de réunir en une seule masse, au fond des boîtes, les portions aqueuses qu'elles renferment. Une portion de la surface de la boîte, maintenue à plat, étant stérilisée au moyen de la flamme d'un bec de gaz renversé, j'y pratiquais une petite ouverture, en y enfonçant brusquement un poinçon également flambé et encore très chaud. Avec une pipette flambée, d'une capacité de 2<sup>cc</sup> au moins, je puisais le liquide de la conserve, et j'ensemenciais deux matras Pasteur, renfermant l'un du bouillon de veau neutre, et l'autre de l'eau de navets sucrée.

Mes expériences comportent donc 56 ensemencements, d'au moins 1<sup>cc</sup> chacun. Tous mes ballons, sans exception, sont restés stériles. Il en résulte qu'il faut conclure à l'absence des microbes dans les 28 boîtes que j'ai étudiées.

En présence de cette uniformité de résultats, j'ai jugé inutile de pousser cette étude plus loin, et je crois pouvoir affirmer que, dans les boîtes de conserves bien faites, il n'y a pas de germes vivants. C'est évidemment la chaleur qui les a tués, et l'interprétation qu'on donne des procédés d'Appert est bien exacte.

---

## REVUES ET ANALYSES

---

H. BUCHNER. Sur la preuve expérimentale de l'absorption des microbes infectieux par les voies respiratoires. *Munch. med. Wochenschr.*, p. 263 et 287, 1888.

Nous avons déjà traité ce sujet il y a quelques mois. (V. T. II, p. 32). Si nous y revenons aujourd'hui, c'est d'abord qu'il s'y est produit des documents nouveaux, c'est aussi que l'attention est en ce moment fixée sur lui. On sait où en étaient, il n'y a pas encore bien longtemps, nos connaissances au sujet des dangers d'infection par l'air, les liquides et les solides avec lesquels nous sommes journellement en contact. Après avoir constaté que l'air était relativement très pauvre en germes vivants, après avoir remarqué aussi que, cliniquement, la contagion semblait avoir des voies plus sûres et plus régulières, on avait fini par négliger à peu près complètement les dangers d'infection qui pouvaient provenir de cette voie, et dernièrement, M. Lucas-Championnière a pu dire, et démontrer par son expérience personnelle, que le milieu est indifférent et que c'est le soin du patient qui est tout.

Cela est beaucoup plus vrai qu'on ne le suppose d'ordinaire, et M. Lucas-Championnière a donné un grand exemple en montrant que l'antisepsie et l'hygiène ne sont pas tant des questions d'architecte et de constructeur que des questions de médecin ou de chirurgien. Mais si soigneuses que soient les pratiques antiseptiques, elles ne vont pas encore à se précautionner contre l'air qu'on respire, et la question est précisément de savoir si cette source d'infection est aussi négligeable qu'on l'a supposé jusqu'ici.

On a, pour la mettre en suspicion, un certain nombre de faits cliniques démontrant que le transfert de certaines maladies contagieuses peut se faire par cette voie. Mais il y a toujours profit à substituer aux faits d'observation pure une bonne expérience, dont on fait et dont on surveille bien les conditions. En l'espèce, cette expérience était particulièrement nécessaire. L'air chargé de germes nuisibles ne pénètre pas seulement dans les poumons, il arrive aussi dans la bouche et par elle dans les cavités digestives, si bien que dans les cas de maladie et même de mort suivie d'autopsie, il est souvent très difficile, sinon impossible, de connaître la voie par laquelle a pénétré le germe contagieux.

L'expérience seule peut nous conduire à ce résultat. On connaît celles qui ont été faites par M. Pasteur et ses collaborateurs, par M. Koch, sur la transmission du charbon par les voies digestives. Elles ont abouti à cette conclusion générale que l'infection est d'autant plus sûre et plus fréquente que l'on multiplie davantage les chances d'érosion de la muqueuse du canal digestif.

Au sujet du poumon, les résultats avaient été plus contradictoires, et on trouvera dans l'article signalé plus haut le résumé des travaux faits et des conclusions trouvées dans cette voie.

Elles se résument en ceci. Pour la tuberculose, la transmission par le poumon n'est pas chose douteuse. Elle résulte des expériences de Villemin, Koch, Cadéac et Mallet, etc. Mais la tuberculose est une maladie spéciale, dont le point de départ par le poumon n'a pas lieu d'étonner. Il serait bien plus intéressant d'être renseigné sur le mode de pénétration d'un de ces microbes qui, comme la bactériidie charbonneuse, ne deviennent d'ordinaire pathogènes que dans les organes profonds, et pour lesquels le poumon n'est, en quelque sorte, qu'un lieu de passage. Comment le microbe du charbon, celui de la morve, celui de la septicémie, celui du choléra des poules peuvent-ils franchir ce passage?

Nous avons relaté sur ce point les conclusions de M. Buchner et de M. Muskatbluth, en contradiction avec celles de M. Wyssokowitch et de M. Arnold, mais qui n'en démontrent pas moins que des spores charbonneuses, amenées dans le poumon à l'état de poussières sèches, peuvent franchir la paroi alvéolaire et arriver par les ganglions et le tronc lymphatique jusque dans le sang.

C'est sur ces résultats que M. Buchner insiste aujourd'hui. La méthode de l'inhalation des poussières sèches avait quelques inconvénients. D'abord, elle ne s'appliquait pas aux microbes qui ne supportent pas la dessiccation sans périr. Puis, des poussières sèches semblent, au premier abord, devoir pénétrer moins facilement dans les alvéoles que de fines gouttelettes liquides tenant des germes de microbes en suspension.

M. Buchner est donc revenu à l'inhalation des liquides pulvérisés, mais en évitant quelques-uns des inconvénients ordinaires de cette pratique. Le jet pulvérisé est formé de gouttelettes très fines et de gouttes relativement grosses. Ces dernières, obéissant rapidement aux lois de la pesanteur, sont inaptes en conséquence à pénétrer très avant dans les ramifications bronchiques, ont l'inconvénient de mouiller les animaux en expérience, et changent les conditions de leur respiration, en humectant outre mesure leurs fosses nasales. Il y a tout avantage à les séparer des fines gouttelettes auxquelles M. Buchner attribue, on ne sait pourquoi, la qualité de vésicules creuses, car il leur suffit d'être très petites pour pouvoir rester longtemps en suspension dans l'air, à la façon des poussières organiques et minérales qu'un rayon de soleil nous y fait constamment apercevoir.

M. Buchner arrive à ce résultat en amenant le jet de liquide pulvérisé dans un flacon de 3 litres dans lequel plonge un tube recourbé vers le haut, et par lequel sort la partie la plus fine du jet. Elle a la forme d'un léger brouillard ou d'une légère fumée de cigare, visible seulement quand on l'éclaire fortement, et assez émulsionnée avec l'air pour pouvoir traverser intégralement des tubes de plusieurs mètres de longueur. C'est ce nuage qu'on dirige pendant un quart d'heure ou une demi-heure dans une caisse de fer-blanc de 50 litres dans laquelle une toile de fil de fer soutient les animaux d'expérience. Pour plus de sûreté, l'air qui sort de la caisse traverse une couche d'ouate qui arrête les germes au passage.



M. Buchner a étudié ainsi les effets de l'inhalation de liquides contenant des microbes du charbon, du choléra des poules, de la septicémie, du rouget et de la morve. Pour le charbon, il a essayé à part les liquides chargés de spores et ceux qui ne contenaient que des bacilles adultes.

Avec les spores, il a opéré sur 22 cobayes et un lapin. A l'exception de 3, tous ces animaux sont morts du charbon dans un intervalle de 48 à 60 heures après l'inhalation. Dans un cas seulement, où la quantité de spores avait été très faible, la mort n'est survenue, chez deux animaux, qu'après 71 et 80 heures. C'est en somme une mortalité de 87 0/0, tandis que la mortalité après inhalation de poussières sèches ne s'était élevée qu'à 80 0/0. Mais M. Buchner a soin de faire remarquer lui-même que ces nombres n'ont qu'une valeur restreinte. En diminuant la quantité de spores inhalées, on diminue naturellement la mortalité, on l'augmente au contraire en chargeant davantage de spores le liquide pulvérisé.

Voilà donc une preuve nouvelle du danger de l'inhalation de microbes virulents. Mais avant de pousser plus avant l'étude théorique de cette question, nous avons à nous préoccuper de son côté pratique. Devons-nous, en présence de ces résultats, renoncer à l'idée que l'air est une source de contagion en somme peu dangereuse ? Faut-il au contraire admettre, comme le font encore beaucoup de médecins et de chirurgiens, que les questions de milieu ambiant jouent un grand rôle ? Pour étudier cette question d'un peu près, il faut faire intervenir la notion de doses, sur laquelle nous n'avons encore rien dit.

On peut à la rigueur savoir approximativement ce que contient de microbes le liquide pulvérisé. De ce liquide, une petite partie seulement passe à l'état de nuage dans la chambre à respiration. M. Buchner l'évalue à 0,5 0/0 environ du volume total, ce qui représente de 2 à 5 gouttes pour la pulvérisation de 20 à 60<sup>cc</sup> de liquide virulent. Il serait très difficile de dire quelle est la proportion de cette masse nuageuse, arrivée dans la chambre, qui pénètre dans les voies respiratoires de l'animal soumis à l'expérience. Mais nous avons heureusement le droit de ne pas nous en préoccuper au point de vue pratique. L'intérêt pour nous est de savoir approximativement la richesse en germes d'un air dont la respiration se montre aussi dangereuse.

M. Buchner a calculé que dans une de ses expériences, 5 millions de spores du charbon, environ, avaient pénétré dans la chambre à respiration. Il trouve cette quantité faible, surtout « quand on la compare aux grandes quantités de bactéries qu'on inocule d'ordinaire dans les expériences avec des microbes infectieux ». Mais là n'est pas la question. Au point de vue pratique, elle est tout entière en ceci : est-on exposé à rencontrer autour de soi, en dehors de circonstances tout à fait exceptionnelles, de l'air si chargé de spores ?

A cette question, on ne peut répondre que par des comparaisons. Nous voyons, dans le dernier travail de M. Straus (V. ces Annales, p. 183) que nous choisissons parce que c'est celui qui donne les évaluations les plus élevées, que l'on trouve moins de 500.000 germes par mètre cube dans l'air d'une salle d'hôpital qu'on s'est attaché à charger le plus possible de pous-

sières flottantes, et qu'il n'y en a guère en moyenne plus de 40 ou 45,000 dans un air ordinaire. Or, dans les expériences de Buchner, il y en a 400 millions. Il semble que ces chiffres donnent une idée assez nette des réalités, et qu'on ait le droit de conclure en disant que si l'air n'est plus un facteur de contagion aussi négligeable qu'on s'était jusqu'ici plu à le croire ou à l'espérer, il n'est pourtant pas devenu, même après les expériences de M. Buchner, cet ennemi redoutable que ce savant cherche à nous dépeindre en nous parlant de mortalité de 100 0/0, et en nous présentant « l'inhalation comme plus dangereuse que l'inoculation sous-cutanée ».

Il y a pourtant un sens dans lequel cette affirmation est exacte, mais pour la trouver telle, il faut quitter le terrain de la pratique, et arriver à comparer le nombre de microbes qui pénètrent dans les alvéoles et amènent une mort rapide, au nombre beaucoup plus grand de microbes mis en œuvre dans une injection sous-cutanée pour amener la mort au bout du même temps. Ceci nous amène à l'étude du mécanisme de la mort par inhalation de spores charbonneuses.

Disons d'abord, pour débayer le terrain, que pas plus ici qu'à propos de l'inhalation des poussières sèches, il n'y a à accuser la pénétration du charbon par les voies digestives. Des expériences directes ont montré que la contagion par ces voies exige beaucoup plus de spores (environ 3,000 fois plus, d'après M. Buchner), n'amène la mort qu'au bout de 4 ou 5 jours, au lieu de 48 ou 60 heures, et s'accompagne de lésions toutes différentes.

C'est par le poumon que sont atteints les animaux soumis à l'inhalation. On le montre en recherchant, par la méthode desensemencements, la présence et le nombre des bacilles charbonneux dans les organes des animaux sacrifiés à divers moments après l'inhalation. On constate ainsi qu'ils existent, en nombres croissants, dans le poumon, alors qu'il n'y en a pas encore dans la rate. Ce n'est que dans les dernières heures de la vie qu'on en trouve partout. À l'examen microscopique, on trouve dans le poumon de véritables colonies de bacilles. Mais ici se présente un fait curieux.

Dans les morts par inhalation de spores charbonneuses en suspension dans un liquide, les poumons, dans leur ensemble, semblent parfaitement intacts. Ils sont pâles, gorgés d'air, et n'ont un aspect anormal que là où il y a des vaisseaux sanguins remplis de bacilles. Quand on a fait inhaler aux animaux des bacilles adultes, la mort est plus rapide. Sur 5 cobayes soumis à cette épreuve, 3 sont morts en 36 heures, les deux autres en moins de 54 heures, et leurs poumons avaient un aspect tout différent des précédents. Ils étaient d'une couleur rouge sombre, volumineux, hépatisés, et leurs fragments allaient au fond de l'eau. Au microscope, on y voyait les alvéoles partiellement ou totalement remplies de corpuscules rouges, de leucocytes, de cellules épithéliales détachées ou de fins coagulums fibrineux : au milieu de ces masses, on voit, en unités ou en groupes, des bacilles, mais uniquement dans les alvéoles, jamais dans la paroi ni dans les vaisseaux sanguins. Le contraste est complet avec le poumon des animaux morts par inhalation de spores.

Voilà un nouvel exemple, et non des moins curieux, de la variété des genres de mort que peut produire sur le même animal le même microbe

pathogène. Que devient en pareil cas la question symptôme? N'est-elle pas plutôt faite pour égarer que pour guider vers la vérité? Les poumons de ces lapins, soumis à la diagnose anatomique si autorisée de M. le professeur Bollinger, ont été rapportés par lui à une pneumonie séro-fibrineuse hémorrhagique. Il est vrai qu'il a avec beaucoup de flair rapproché cette pneumonie de celle qu'amène la pustule maligne, mais il n'en est pas moins vrai que c'est le bacille seul qui crée un trait d'union entre les deux maladies, extérieurement si différentes, qui suivent l'inhalation des spores ou des bacilles charbonneux.

Quant à l'explication de ces différences, il faut évidemment la chercher dans ce fait que dans le cas de l'inhalation des spores, celles-ci, à raison de la lenteur de leur premier développement dans le poumon, n'ont pas encore amené dans cet organe de graves désordres au moment où elles pénètrent dans ce sang, où leur multiplication rapide les rend tout de suite mortelles. Dans l'inhalation de bacilles, ceux-ci se développent de suite dans les alvéoles, y amènent soit par eux-mêmes, soit par leurs sécrétions, les désordres que nous avons constatés, et l'animal meurt par le poumon, alors que dans le premier cas, il mourait par le sang, sans qu'on pût trouver traces du passage de la bactériémie dans le poumon, qui pourtant lui avait servi de porte.

On retrouve les mêmes résultats avec d'autres microbes. L'inhalation de celui du choléra des poules a tué un lapin en 60 heures et 4 souris sur 7 en 36 à 60 heures. Les quantités inhalées étaient trop faibles pour qu'on puisse accuser la pénétration par les voies digestives, même chez le lapin, si sensible pourtant à l'action de ce microbe. Ici encore on retrouvait des foyers pneumoniques, tout à fait analogues à ceux dont nous parlions tout à l'heure. Ici encore, les alvéoles contenaient des exsudats fibrineux. De plus on trouvait des microbes non seulement dans leur intérieur, mais dans l'épaisseur de leurs parois. Même résultat encore avec la septicémie.

Ainsi, le poumon est perméable à certains microbes, mais comment l'est-il? A ce sujet, M. Buchner n'accepte pas complètement l'opinion de M. Muskatbluth, qui concorde sur ce point, comme on pourra le voir dans le résumé critique que nous avons publié, avec celle de M. Arnold. Pour lui, la pénétration peut avoir lieu par les lymphatiques, les ganglions bronchiques et le tronc lymphatique, mais elle peut aussi se faire par pénétration directe dans les capillaires du poumon. Il reconnaît qu'il n'en apporte pas de preuves précises, mais il fait remarquer que lorsque l'examen microscopique des coupes conduit à admettre ce mode de pénétration, il n'y a vraiment aucune raison théorique de s'y refuser. Les poussières colorées que M. Arnold a fait inhaler à ces animaux ne vont pas, il est vrai, plus loin que les ganglions bronchiques, mais des bacilles pouvant se développer dans le sang ne sont pas assimilables à des poussières inertes, « leur pénétration est un procès actif », et s'ils peuvent dépasser, comme l'expérience le montre, les ganglions bronchiques, ils doivent évidemment pouvoir traverser aussi la paroi du capillaire, non pas en y faisant un trou, mais en profitant des lacunes qu'amène dans la paroi du vaisseau l'irritation morbide que produit le microbe lorsqu'il est pathogène.

On ne voit pas bien comment M. Buchner concilie cette opinion avec ce fait, démontré par ses expériences antérieures, que plus l'irritation est grande dans le tissu du poumon, moins est facile le passage des microbes. Il entre probablement en jeu, dans ce cas, une action nouvelle qui vient contrarier la première. Mais de l'ensemble de ces faits n'en résulte pas moins la conclusion importante que le poumon peut servir quelquefois de porte d'entrée à des microbes pathogènes, et cela, sans qu'il y reste de traces microscopiques du passage. On n'est donc nullement autorisé à nier, sur la foi d'une autopsie, la pénétration par le poumon d'une maladie contagieuse. En reprenant à ce point de vue les notions admises pour le charbon, la fièvre récurrente, la malaria, la tuberculose, la morve, l'érysipèle et même le typhus et le choléra, M. Buchner montre que tout n'est pas dit sur le mode de pénétration de ces maladies dans un animal. Mais là, ses idées, quoique très suggestives, restent trop théoriques pour qu'il soit utile d'en pousser plus loin l'exposé. Nous les retrouverons quand il les aura soumises au critérium de l'expérience, car le sujet est trop important pour qu'il l'abandonne.

Dx.

---

D<sup>r</sup>. FERRAN. Sur l'incubation de la rage par trépanation, et sur un moyen nouveau de produire cette maladie chez les lapins. *Gaceta médica catalana*, t. XI, p. 65.

M. le D<sup>r</sup> Ferran paraît avoir rencontré, dans ses opérations de trépanation des lapins, des difficultés qui tiennent peut-être à des questions de race des animaux inoculés, peut-être à des questions de mode opératoire, mais que l'on n'a, à ma connaissance, rencontrées nulle part ailleurs, au moins à ce degré d'intensité. C'est ainsi qu'il meurt presque autant de lapins trépanés du premier au septième jour après la trépanation et du onzième au vingt-septième, que dans la période du huitième au dixième jour qui est la période normale d'évolution du virus de passage. Le chloroforme ou les moyens de l'administrer ont une part considérable dans cette mortalité. « Les morts dues au chloroforme représentent 60 0/0 des décès enregistrés dans les cinq premiers jours, et il convient de noter que le chloroforme ordinaire du commerce nous donnait moins de morts que celui de Dunckham, considéré comme pur. »

Pour éviter les ennuis et l'absence de sécurité que rencontre alors la préparation des vaccins antirabiques, M. Ferran a eu l'idée de revenir à la pratique bien connue de l'inoculation de la rage dans la chambre antérieure de l'œil. On a abandonné cette méthode, au laboratoire de M. Pasteur, pour la préparation des moelles vaccinales, parce qu'avec elle les périodes d'incubation sont beaucoup moins régulières qu'avec la méthode par trépanation. Il y a des cas de retard dans l'apparition des premiers symptômes, par conséquent des irrégularités d'évolution très gênantes pour le service de vaccination.

D'après les renseignements particuliers que M. le D<sup>r</sup> Ferran a bien voulu me fournir, dans une lettre datée du 14 mai, il rencontre aussi quelques



irrégularités du même ordre, mais il n'en reste pas moins très satisfait de sa méthode. Il peut même se borner à de simples érosions dans la cornée, avant ou après instillation d'une goutte d'émulsion de virus rabique.

Dans cette même lettre, M. Ferran nous dit que le nombre de ses malades, traités par sa méthode supra-intensive, qui était en décembre de 85, est aujourd'hui de 187, sans qu'il y ait aucun accident. Nous lui donnons avec plaisir acte de ces affirmations très intéressantes.

Dx.

---

P. BAUMGARTEN. Sur la question de la formation des spores dans le bacille de la morve. *Centralbl. f. Bakt.*, t. III, p. 397, 1888.

Au sujet de la formation des spores dans les bacilles de la morve, on en était resté aux résultats de Loeffler qui n'avait pas réussi à l'observer, et l'avait même considérée comme peu probable. Mais il n'avait comme unique argument que l'insuccès des méthodes de coloration employées d'ordinaire à déceler les spores. Sous l'impulsion de M. Baumgarten, M. Rosenthal s'est appliqué à l'étude de cette question, et il est arrivé à montrer que de vieilles cultures du bacille de la morve sur la pomme de terre, traitées par la méthode de coloration de Neisser (contact d'une heure à 100° dans la vapeur d'eau, ou à 150° à l'étuve sèche, avec la solution de fuchsine d'Ehrlich; décoloration dans l'alcool chargé d'acide chlorhydrique, puis recoloration au bleu de méthylène), donnent les mêmes apparences que les bacilles du charbon ou les autres bacilles à spores endogènes. Les bacilles se colorent en bleu, et les spores, tantôt libres, tantôt contenues à l'intérieur du bacille, sont d'un rouge foncé.

« D'après ce critérium, généralement considéré comme sûr, il faut donc attribuer aux bacilles de la morve la faculté de former des spores. Il reste à voir si cela a toujours lieu, ou seulement dans certaines circonstances. »

Dx.

---

D<sup>rs</sup> DA CAMARA MELLO-CABRAL et DA ROCHA. Recherche du bacille typhique dans les eaux potables de Coïmbre. *Rapport à M. le gouverneur civil du district. Coïmbre*, 1888.

A la suite d'une épidémie de fièvre typhoïde qui avait atteint, dans les premiers mois de l'année 1887, la partie haute de la ville de Coïmbre (Portugal), et y avait attaqué environ 2 et demi pour cent de la population, les D<sup>rs</sup> da Camara Mello Cabral et A. da Rocha ont reçu la mission de rechercher si on pouvait retrouver le bacille de la fièvre typhoïde dans une ou plusieurs des eaux potables qui alimentent la ville. Ils y ont réussi. Dans les eaux d'une source à laquelle s'alimentaient les rues les plus éprouvées de la ville, ils ont trouvé le bacille typhique, et en quantités assez grandes, car six gouttes de l'eau de cette source ne leur ont pas fourni moins de 13 colonies du bacille, présentant les caractères ordinaires. Ils n'en ont pas trouvé dans les autres eaux de la ville.

Ce qui ajoute à l'intérêt de cette constatation, c'est que les deux auteurs

étaient, ils le disent eux-mêmes, très novices sur ces matières, qu'ils n'ont fait leur éducation expérimentale qu'en étudiant les livres, qu'ils n'ont pas fréquenté de laboratoire de bactériologie, et paraissent n'avoir eu que des ressources très restreintes à leur disposition. Cela ne les a pas empêchés d'essayer et d'aboutir. Ils ont surtout employé l'excellente méthode de culture et de séparation de MM. Chantemesse et Widal, qui repose sur l'emploi de l'acide phénique dans les milieux de culture. Cet exemple est fait pour encourager à cette recherche beaucoup de médecins, qui en ce moment y répugnent en alléguant leur incompétence ou leur manque d'outillage. Si ces études se multipliaient, elles révéleraient sans doute une large diffusion du bacille typhique, et donneraient à l'hygiène prophylactique de cette maladie une orientation plus décidée que celle qui ne s'accuse maintenant que par la mise en suspicion des eaux potables.

Dx.

---

D<sup>r</sup> GLOBIG. Sur un bacille venu sur la pomme de terre et dont les spores offrent une résistance remarquable dans la vapeur d'eau surchauffée. *Zeitschrift für Hygiene*, t. III, 1887, p. 322.

Au cours des recherches sur les microbes poussant à haute température dont nous avons parlé page 102 de ces *Annales*, M. Globig a eu l'occasion d'observer un bacille venu sur la pomme de terre, où il forme des colonies d'un rose pâle, et se développant facilement jusqu'à 50° seulement. Il donne rapidement des spores qui sont douées, d'après M. Globig, d'une résistance extraordinaire à l'action de la chaleur. Elles sont capables de germer après l'action de la vapeur d'eau à 100° pendant 5 à 6 heures, et pendant 3/4 d'heure entre 109 et 113°. Elles ne sont tuées qu'au bout de 25 minutes entre 113 et 116°, de 10 minutes entre 122 et 123°, de 3 minutes à 126°, et de 2 minutes à 127°. Ces chiffres, on le voit, s'éloignent notablement de ceux qu'on admet généralement pour la destruction des germes dans une atmosphère humide.

Il convient donc de dire comment M. Globig opère.

Pour étudier l'action de la chaleur sur les spores de son bacille, il emploie le procédé classique des fils de soie enduits de germes et soumis à une dessiccation préalable. Les fils de soie sont ensuite placés dans un double de papier formant une espèce de boîte fermée, qui les protège contre les impuretés extérieures qui pourraient troubler les résultats de l'expérience; ces boîtes de papier sont placées dans l'autoclave sur un treillis en fil de fer replié en forme d'U renversé, dont les branches plongent dans l'eau, de façon à maintenir la partie supérieure à 10 centimètres au-dessus de la surface de l'eau.

On peut se demander si dans ces conditions, et surtout si l'air de l'autoclave n'est pas entièrement évacué par une ébullition à 100° de durée convenable, les fils de soie sont bien à la température qu'indique le thermomètre plongé dans la vapeur d'eau.

E. W.

LE GENDRE, BARETTE ET LEPAGE. *Traité pratique d'antisepsie. Paris, G. Steinhil, 1888.*

« Bien peu de médecins contestent encore l'utilité des études bactériologiques. La plupart admettent que la connaissance des microbes, de leur morphologie, de leur biologie, des procédés de recherche et des méthodes de coloration qui les mettent en évidence, constitue vraiment une science aussi indispensable à l'exercice de l'art médical que les autres sciences dites auxiliaires ou mieux fondamentales, la physique, la zoologie, la botanique et la chimie. »

Voilà une profession de foi, qui, il y a quelque dix ans, eût paru bien audacieuse, et qui le paraîtra peut-être encore un peu à quelques personnes. Ces mêmes personnes ne se scandaliseront sans doute pas moins du titre du volume, qui est un *Traité d'antisepsie médicale, chirurgicale et obstétricale*, dont la première partie, l'antisepsie médicale a seule paru sous la signature du D<sup>r</sup> Le Gendre. Antisepsie médicale, c'est-à-dire thérapeutique des maladies microbiennes. La thérapeutique devenue une question d'antiseptiques, voilà le progrès.

Sans doute, tout n'est pas fait dans cette voie, et on ne saurait faire un crime au livre de M. le D<sup>r</sup> Le Gendre de refléter les hésitations et les incertitudes du temps présent. Le mot antiseptique a flotté comme un mirage devant les yeux de la plupart des médecins qui ont accepté les idées nouvelles. Dire d'une substance qu'elle est *antiseptique*, dire d'une autre qu'elle est *colorée*, sans rien ajouter sur la couleur ni le ton, c'est être aussi peu précis dans un cas que dans l'autre. C'est dans ces derniers temps seulement que la thérapeutique médicale, surtout sous l'impulsion de M. Bouchard, a renoncé à cette expérimentation aveugle qui a successivement fait essayer sur toutes les maladies l'action de tous les antiseptiques, et a tenté d'établir un accord, ou plutôt un désaccord, entre les caractères et les propriétés de l'antiseptique à choisir, et la nature et le siège du microbe à combattre. En un mot la thérapeutique a commencé, et tend de plus en plus à devenir rationnelle. Le jour où elle le sera, la médecine sera non pas l'art dont parlait M. le D<sup>r</sup> Le Gendre dans les lignes que nous avons citées, mais une science, et la bactériologie, loin d'être un accessoire, sera le squelette de sa main bienfaisante. Le livre du D<sup>r</sup> Le Gendre fait pressentir cette aurore.

Dx.

---

N. LUBIMOFF. Sur la technique de la coloration des bacilles de la tuberculose et de la lèpre. *Centralbl. f. Bakt. u. Parasit*, t. III, p. 540.

Presque tous les procédés de coloration du bacille de la tuberculose qui, obéissant à la préoccupation d'Ehrlich d'opérer en milieu alcalin, emploient pour cela l'aniline pure ou l'eau d'aniline, ont l'inconvénient que ce liquide colorant ne peut être préparé à l'avance. Seul, le procédé de Ziehl, dans lequel on remplace l'aniline par une substance acide, l'acide phénique, donne un liquide qui se conserve, mais en devenant plus sombre. M. Lubi-

moff paraît avoir notablement amélioré cette méthode, restée jusqu'ici un peu dans l'ombre, en remplaçant le phénol par l'acide borique.

Voici comment il opère. Dans 20<sup>cc</sup> d'eau, on introduit 0<sup>gr</sup>, 5 de cristaux d'acide borique, dont on hâte la solution en versant 15<sup>cc</sup> d'alcool absolu. (On pourrait peut-être remplacer l'alcool absolu par un autre dosage d'eau et de l'alcool ordinaire, mais, dans les laboratoires de bactériologie, la croyance en l'alcool absolu est absolue.) Quoi qu'il en soit, lorsqu'il ne reste plus que quelques cristaux non dissous, on ajoute 0<sup>gr</sup>, 5 de Fuchsine (Rubine), qui se dissout par l'agitation. On obtient ainsi un liquide qui se conserve et est toujours prêt pour l'emploi, sans filtration nouvelle.

Pour colorer des préparations sèches de crachats tuberculeux, on couvre la lamelle de liquide colorant, et on chauffe une ou deux minutes à la flamme du gaz; on décolore dans une solution d'acide sulfurique au 1/5; on lave à l'alcool; on porte une minute et demie dans une solution alcoolique saturée de bleu de méthylène; on lave à l'eau; on sèche, et on monte dans l'huile de bois de cèdre ou dans une solution de trois parties de baume de Canada dans une partie de xylol.

Pour colorer les coupes de tissus, on les chauffe pendant une ou deux minutes dans un bain de matière colorante qu'on porte presque à l'ébullition; on leur fait passer quelques secondes dans un bain d'alcool; puis on les immerge pendant une ou deux minutes, suivant leur épaisseur, dans la dilution d'acide sulfurique, on lave à l'alcool, et on plonge une demiminute ou une minute dans une solution alcoolique saturée de bleu de méthylène, étendue de trois fois son volume d'eau distillée. On déshydrate et on lave à l'alcool, on éclaircit à l'huile de bois de cèdre, et on monte au baume additionné de xylol.

La même méthode réussit pour les bacilles de la lèpre. La seule différence est qu'il ne faut faire durer que quelques instants le bain d'acide sulfurique étendu, jusqu'à ce que la couleur brun noir de la préparation ait passé au brun jaune. En le prolongeant plus longtemps, les bacilles de la lèpre se décolorent, ce qui les distingue tout à fait des bacilles de la tuberculose.

Dx

---

KITT. Sur la diminution de virulence du microbe du charbon symptomatique par la vapeur d'eau bouillante. *Centralbe, f. Bakt.* t. III, p. 572 et 605.

Le seul point sur lequel le mémoire de M. Kitt nous paraisse ajouter quelque chose de nouveau aux résultats de M. Arloing, Cornevin et Thomas sur le même sujet, c'est qu'on peut vacciner solidement, en une seule opération, un animal au moyen de virus du charbon symptomatique chauffé six heures dans la vapeur d'eau bouillante à 100°. C'est la chair musculaire de l'animal qui, desséchée et broyée, sert à l'expérience. Quand on en inocule 5, 10, 15 centigrammes sous la peau d'une brebis, on lui communique une maladie légère qui lui donne l'immunité. Avec 2 centigrammes, le résultat est moins sûr. Mêmes résultats pour le veau. Reste à savoir si ces résultats sont constants, et si cette méthode de vaccination, que M. Kitt pro-



pose sur la foi d'un petit nombre d'expériences, pourrait supporter sans à-coups une épreuve en grand.

Avec un chauffage de cinq heures, la virulence est restée beaucoup plus grande et les doses ci-dessus peuvent tuer l'animal. La zone vaccinale confine donc de très près à la zone dangereuse, et quand on fait intervenir, en outre, les questions de prédisposition individuelle de chaque animal à vacciner, on incline à croire que le procédé ne présente pas une grande sécurité. MM. Arloing, Cornevin et Thomas ont employé le virus chauffé à 100° ou 104° pour donner un commencement d'immunité qu'ils renforçaient avec du virus chauffé à 85° ou 90°. Mais, expérience faite, ils en sont arrivés à préférer encore leur mode actuel de vaccination.

Dx.

---

## INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES A L'INSTITUT  
PASTEUR DU 1<sup>er</sup> AU 30 AVRIL 1888.

---

### *Personnes prises de rage dans le cours du traitement.*

PARRA (Michel), 49 ans, de Sidi-bel-Abbès, département d'Oran, Algérie. Mordu le 18 mars 1888 par un chien, 1° à la joue droite, très forte morsure ayant beaucoup saigné, 2° à la lèvre supérieure, morsure ayant saigné, 3° dans l'intérieur de la bouche sur la muqueuse de la lèvre supérieure. une forte morsure qui a beaucoup saigné.

Ces blessures ont été lavées avec un liquide par un sorcier, 12 heures après qu'elles ont été faites.

Le chien mordeur appartenait au patron de Parra. Il a mordu trois chiens et a été reconnu enragé par M. Gouze, vétérinaire à Sidi-bel-Abbès.

Parra a été mis en traitement le 28 mars. Dès le 8 avril un grand changement survient dans l'état de Parra ; il se plaint de mal à la tête, de mal au ventre, il ne mange pas, devient inquiet et dort mal. Il se lève dans la nuit du 12 au 13 avril, il erre dans la maison, heurte aux portes. Le 14 au soir, en montant se coucher, il se livre à des actes délirants. Depuis le 10 mars, il a une hyperesthésie cutanée généralisée. Le 15, il éprouve des fourmillements dans la lèvre mordue, il veut la couper. Le 16, accès de fureur dans la matinée. Dans l'après-midi, il a de l'aérophobie, de l'hydrophobie et une exaltation très vive. Il meurt à l'Hôtel-Dieu dans la nuit du 16 au 17 avril.

Le bulbe de Parra, inoculé par trépanation à des lapins, leur a donné la rage en quatorze jours.

## INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE<sup>1</sup> DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — AVRIL 1888

	A			B			C		
Morsures à la tête { simples.....	»	»	2	»	2	10	»	»	»
et à la figure { multiples....	»	2	2	»	8	10	»	»	»
Cautérisations efficaces.....	4	»	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	»	»	»	4	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation.....	4	»	»	6	»	»	»	»	»
Morsures aux mains { simples.....	»	8	20	»	23	61	»	4	14
multiples....	»	12	20	»	38	61	»	10	14
Cautérisations efficaces.....	4	»	»	3	»	»	4	»	»
— inefficaces.....	6	»	»	18	»	»	8	»	»
Pas de cautérisation.....	40	»	»	40	»	»	5	»	»
Morsures aux mem- { simples.....	»	2	3	»	16	34	»	2	6
bres et au tronc { multiples....	»	1	3	»	18	34	»	4	6
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	5	»	»	4	»	»
— inefficaces.....	2	»	»	20	»	»	3	»	»
Pas de cautérisation.....	1	»	»	9	»	»	2	»	»
Habits déchirés.....	3	»	»	32	»	»	6	»	»
Morsures à nu.....	»	»	»	2	»	»	»	»	»
Morsures multiples en divers points du corps.....	»	2	2	»	4	4	»	»	»
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	»	»	»	2	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation.....	2	»	»	2	»	»	»	»	»
Habits déchirés.....	2	»	»	3	»	»	»	»	»
Morsures à nu.....	2	»	»	4	»	»	»	»	»
Totaux. { Français et Algériens..	26	27	..	100	109	..	19	20	..
Etrangers.....	1	..	..	9	..	..	1	..	..
	A			B			C		
TOTAL GÉNÉRAL..... 156									

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207, t. I.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 145 fois ; chats, 10 fois ; cheval, 1 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

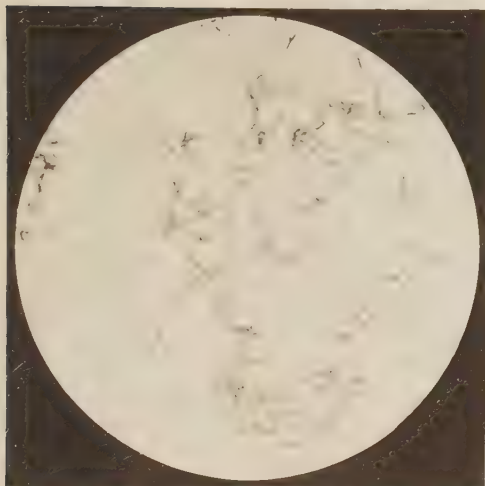
Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.



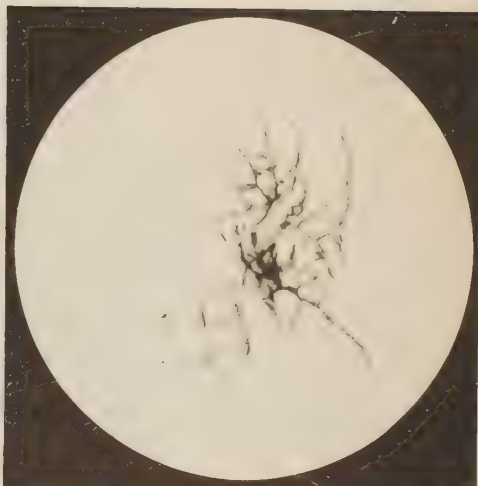




*Fig. 3.*



*Fig. 2*



*Roux photo*



*Coutzin del*

*Héliotype A. Quinaud & Co. Bayeux*

*Fig. 1*





177





Fig 7

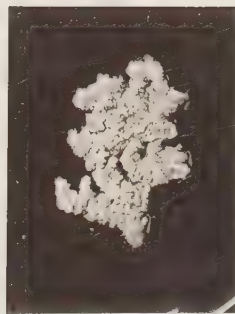
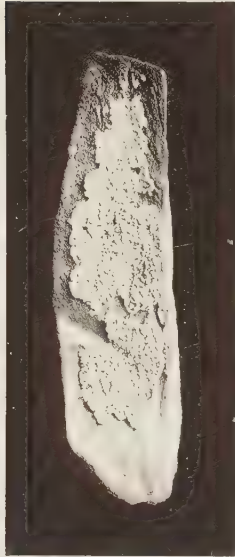


Fig. 6.



7.4

Méheux phot.



Fig 5

Héliotype A. Quinze & C. Bayeux











*Micrococcus oblongus.*

Jeune.

Vieux, avec cristaux de  
gluconate de chaux.

